



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Inspection des officines sous-traitantes de préparations magistrales

Direction des métiers scientifiques (DMS)

20 Février 2024

Contexte/Enjeu :

Contexte :

- ◆ **Recours aux préparations pharmaceutiques** : solution, quand faisabilité possible, en relais, **dans l'attente** de la disponibilité des spécialités sur tout le territoire.
- ◆ Implication des **officines autorisées à l'activité de sous-traitance des préparations** pharmaceutiques en période de tensions d'approvisionnement, voire ruptures de médicaments
- ◆ Dispositif déployé pour la réalisation de préparations magistrales (PM) d'**amoxicilline** durant les hivers 2022-2023 et 2023-2024 - Accompagnement de l'ANSM
- ◆ Feuille de route interministérielle 2024-2027 : «Garantir la disponibilité des médicaments et assurer à plus terme une souveraineté industriel » : dispositif de production de préparations dites spéciales pouvant être activées lors du plan blanc (axe 1, action 4)
- ◆ **Bonnes pratiques de préparations** - révision, opposables depuis **septembre 2023**

Enjeu :

- ◆ Cette ONIC porte sur la sécurisation de l'activité de préparation par les officines sous-traitantes.



Inspection générale
des affaires sociales

Orientations nationales d'inspection contrôle pour 2025

" Instruction validée par le CNP le 20 décembre 2024 - Visa CNP 2024-56 "

Établi dans le cadre de la Mission Permanente Inspection-Contrôle

Décembre 2024

Programme national d'inspection-contrôle 2025 :

Fiche « Inspection des officines sous-traitantes de préparations magistrales »

ansm



Méthodologie mise en place pour l'élaboration de l'ONIC:

Dans un cadre concerté et coordonné avec 4 ARS volontaires (GT de travail: PACA, Bretagne, PDL, IDF): un grand merci à eux

il a été procédé :

1) Ciblage des établissements à inspecter :

Enquête auprès de l'ensemble des ARS pour recensement des établissements

Priorisation de ces établissements

2) Elaboration d'une grille d'indicateurs « socles » permettant un bilan de l'ONIC

3) Rédaction d'une grille d'inspection à partir d'outils existants

Objectif/Impact attendus :

- ◆ **Evaluer des officines sous-traitantes, autorisées par les ARS pour l'exécution de préparations, soit 42 en France** (à la hausse si des ARS considèrent un risque été particulier ou à la baisse en fonction du nombre d'inspections supplémentaires qui ont réalisées en 2024)

- à base de substances classées CMR (cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction)
- et destinés aux enfants de moins de 12 ans contenant des substances vénéneuses
- dans l'année 2025
- pour une sécurisation des conditions de préparation dans un contexte de pénurie

- ◆ **Contrôle de la mise en œuvre des nouvelles bonnes pratiques de préparation** publiées en septembre 2023

- ◆ **Grille d'indicateurs pour la restitution finale**, en tenant compte des retours d'expériences des ARS avec priorisation : **8 axes - 22 indicateurs « socles »**

Personnel affecté à l'activité de préparation magistrale, Documentation, Matière première à usage pharmaceutique, Dossier de préparation, Dossier de lot, Préparation pharmaceutique terminée, Locaux/zones, Matériels et équipements

Méthode préconisée :

- ◆ **Régions à cibler** : Toutes celles qui ont une pharmacie réalisant des activités de sous-traitance concernant les préparations magistrales et autorisées par l'ARS pour l'exécution de préparations à base d'une ou plusieurs substances classées CMR et pour l'exécution de préparations destinées aux enfants de moins de 12 ans contenant des substances vénéneuses et qui n'ont pas été inspectées depuis septembre 2023.
- ◆ **Ce ciblage est basé sur une analyse de risques.**

Outils :

- ◆ **Grille d'inspection**, rédigée à partir de 3 grilles d'inspection ARS colligées **avec priorisation**

Démarche d'inspection :

- **8 axes** et structurée autour des **22 indicateurs « socles »** de la grille de restitution
- Selon le déroulement de l'inspection
- **Pratique en priorisant 2 produits :**
 - 1) Amoxicilline obligatoire pour les officines qui en ont réalisé ces préparations au cours des deux hivers derniers ou une préparation destinée à une population pédiatrique de moins de 12 ans contenant des substances vénéneuses ;
 - 2) Un 2nd produit au choix de l'ARS, en priorisant une préparation CMR et/ou à marge thérapeutiques étroite, et/ou avec une volumétrie importante: quétiapine suggérée.

- ◆ **Grille de restitution nationale**

- ◆ **Bonnes Pratiques de préparations**

Nombre de jours nécessaires à la mission d'inspection par profession :

Estimation de la charge de travail <u>par structure inspectée ou activité contrôlée</u> (en journée)	ADM	MED	PHAR Pour l'équipe	INF	S-E
Préparation			0.25 X 2 J		
Inspection sur site			1 J. X 2		
Traitement de données			0,5 J.		
Rédaction de rapport			2,5 J.		
Préparation de la décision			0,5 J		
Total (nombre de jours par structure inspectée)			6 J.		

2 pharmaciens inspecteurs ou ayant la qualité de pharmacien en ARS **dont un pilote** soit **1,2 ETP** de PHAR par an (calcul sur une base de 42 inspections par an et 208 J. travaillés)

Validé par le groupe de travail ARS



Retour d'expérience : présentation 2 ARS PACA et GE



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*



Inspection des officines sous-traitantes dans le Grand Est en 2023

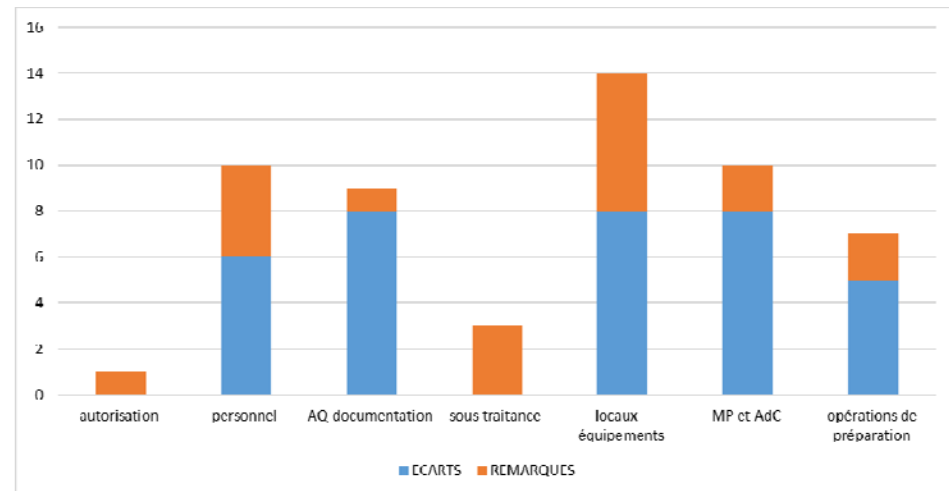
DICE / ARS GE

➤ Programmation d'inspection des 5 officines sous-traitantes déclarées à l'ANSM

- ✓ Contrôle de la conformité des activités vis-à-vis des autorisations et des BPP (2007 puis 2023)
- ✓ Contrôle des modalités d'exécution des PM d'amoxicilline
- ✓ Inspection annoncée pour organiser la disponibilité de l'équipe officinale

➤ Bilan et suivi

- ✓ 35 écarts et 19 remarques / pas d'injonction
- ✓ Suivi du contradictoire par les inspecteurs
- ✓ Gestion des suites par le département en charge des autorisations



➤ **Points relevés en inspection**

➤ **Conformité des autorisations :**

- ✓ Conformes aux activités
- ✓ Certaines indiquent des limites du nombre de préparations : manque d'agilité pour répondre aux enjeux de SP
- ✓ Réflexion : pas de limites de temps des autorisations ? (activités à risque en PUI)

➤ **Personnel :**

- ✓ Suffisamment doté, personnel impliqué, valorisant pour les préparateurs
- ✓ Manque de formations sur les substances dangereuses

➤ **AQ/documentation :**

- ✓ Des disparités existent selon les officines
- ✓ Culture BPP à développer pour certains

➤ Locaux équipements :

- ✓ Exigus pour certains
- ✓ Hottes (PSM) pour tous, dédiées ou fonctionnant par campagnes

➤ Matières premières :

- ✓ Des insuffisances sur les certificats des MPUP
- ✓ Rangements des CMR et des ADC à renforcer (risque de contamination)

➤ Opérations de préparations :

- ✓ Logiciels EASYPREP ou BP'PREP (bonne traçabilité)
- ✓ Constats relevés pour les PM d'amoxicilline :
 - Utilisation d'excipients (non-respect des monographies)
 - Libération par des non-pharmaciens
 - Mélange de lots intermédiaires non homogènes



N°	NOM	DESCRIPTION	PATIENT	N° LOT	N° GELULES
3820	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3820	36
3821	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3821	36
3822	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3822	36
3823	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3823	36
3824	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3824	36
3825	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3825	36
3826	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3826	36
3827	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3827	36
3828	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3828	36
3829	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3829	36
3830	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3830	36
3831	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3831	36
3832	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3832	36
3833	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3833	36
3834	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3834	36
3835	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3835	36
3836	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3836	36
3837	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3837	36
3838	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3838	36
3839	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3839	36
3840	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3840	36
3841	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3841	36
3842	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3842	36
3843	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3843	36
3844	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3844	36
3845	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3845	36
3846	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3846	36
3847	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3847	36
3848	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3848	36
3849	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3849	36
3850	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3850	36
3851	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3851	36
3852	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3852	36
3853	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3853	36
3854	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3854	36
3855	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3855	36
3856	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3856	36
3857	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3857	36
3858	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3858	36
3859	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3859	36
3860	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3860	36
3861	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3861	36
3862	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3862	36
3863	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3863	36
3864	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3864	36
3865	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3865	36
3866	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3866	36
3867	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3867	36
3868	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3868	36
3869	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3869	36
3870	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3870	36
3871	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3871	36
3872	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3872	36
3873	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3873	36
3874	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3874	36
3875	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3875	36
3876	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3876	36
3877	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3877	36
3878	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3878	36
3879	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3879	36
3880	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3880	36
3881	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3881	36
3882	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3882	36
3883	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3883	36
3884	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3884	36
3885	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3885	36
3886	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3886	36
3887	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3887	36
3888	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3888	36
3889	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3889	36
3890	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3890	36
3891	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3891	36
3892	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3892	36
3893	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3893	36
3894	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3894	36
3895	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3895	36
3896	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3896	36
3897	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3897	36
3898	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3898	36
3899	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3899	36
3900	M. GUYON	Amoxicilline	M. GUYON	3900	36



INSPECTIONS OFFICINES SOUS TRAITANTES PACA

RETEX 2024



SOUS TRAITANTS PACA

Région	Nom de la Pharmacie	Titulaire de la pharmacie	Adresse	Code postal	Ville	Préparations autorisées	Date de l'autorisation
PACA	Pharmacie des rosiers	Monsieur S. GALLICE	106 Boulevard Charles Moretti 13014 marseille	13014	MARSEILLE	préparations magistrales et officinales à l'exception des préparations stériles	10/06/10
PACA	Pharmacie Joseph France Prep	Madame JOSEPH TORNABENE Florence Madame BAILLIE Nathalie	180 Rue Rabelais 13016 Marseille	13016	MARSEILLE	préparations magistrales et officinales à l'exception des préparations stériles : voie orale, buccale, rectale, vaginale, auriculaire, nasale, cutanée.	10/03/14
PACA	Pharmacie du vieux Port	Monsieur CONSTANTINI Jérémie Monsieur LUCHARD Renaud	4 quai du Port 13002 Marseille	13002	MARSEILLE	préparations magistrales et officinales à l'exception des préparations stériles	12/04/11
PACA	Pharmacie des Comtes	Madame CASTELLO GAUTIER Emmanuelle Madame ESCOFFIER Bettina	1 Avenue Ambroise Croizat 13110 Port-de-Bouc	13110	PORT DE BOUC	préparations homéopathiques	06/09/10
PACA	Pharmacie homéopathique de la Canebière	Monsieur Walid BENSLIMANE	166 la Canebière 13001 Marseille	13001	MARSEILLE	préparations homéopathiques	03/02/12
PACA	Pharmacie du Champ de Mars	Monsieur PAUPIER Christophe	51 Avenue Colonel Fabien 83000 Toulon	83000	TOULON	préparations de plantes	06/01/11
PACA	Pharmacie de la Presqu'île	Madame BLANC Céline	Centre Cial du Maregau Av du Poitou 83430 Saint-Mandrier-sur-Mer	83430	SAINT MANDIRER SUR MER	préparations magistrales et officinales à l'exception des préparations stériles : Gélules, poudres, sachets, solutions, suspensions, sirops, gels, pommades, crèmes, suppositoires, ovules, mélanges de plantes.	03/08/11
PACA	Pharmacie du Pont de bois	Monsieur CHALLAMEL Jean Michel	63 chemin du Pont de bois 83200 Toulon	83200	TOULON	préparations magistrales et officinales à l'exception des préparations stériles : formes solides, liquides, à base de plantes.	28/03/13
PACA	Pharmacie magistrale	Monsieur METTEFEU Stephan Monsieur FABRE Bertrand	304 Avenue de la Fonderie 84270 Vedène	84270	VEDENE	préparations magistrales et officinales à l'exception des préparations stériles : orales, cutanées, pédiatriques, suppositoires, ovules, mélanges de plantes.	19/05/11
PACA	Pharmacie des Oliviers	Monsieur REGNIER Julien	Quartier la Bourdille, RD 973 84360 Mérindol	84360	MERINDOL	préparations magistrales et officinales à l'exception des préparations stériles : solides, liquides, à base de plantes.	06/02/13



SOUS TRAITANTS PACA

10 SOUS TRAITANTS :

2 en homéopathie

1 en plantes exclusivement

7 préparations magistrales et dangereuses

Conception d'une grille d'inspection basée sur les BPP 2022 avec groupe de travail interne : support de nos inspections



CONSTATS

- Locaux
 - Pas de VMC (2)
 - VMC non entretenue (1)
 - Locaux vétustes et abimés (2)
 - Surfaces non lisses et non lavables (2)
 - Présence de denrées alimentaires dans le frigo





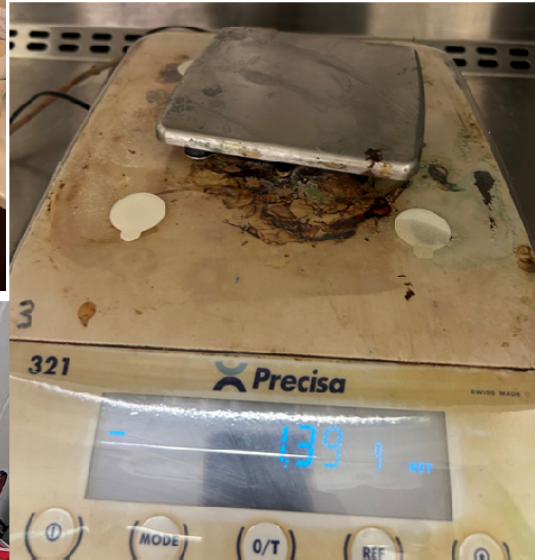
CONSTATS

- Assurance qualité
- Absence de système qualité (1)
- Peu de procédure (1)
- Absence de données issues de l'annexe 1(3)
- Absence de dossier préparation (1)
- Dossiers préparation incomplets (7)
- Documents d'enregistrement non conservés (1)
- Absence de double contrôle de la pesée (1)



CONSTATS

- Equipements
- PSM ou hottes non qualifiés (4)
- Rejet air dans la pièce (1)
- Balances conformes mais très abimées (2)
- Pas de changement des filtres (1)





CONSTATS

- CMR
 - Absence de pièce dédiée CMR (2)
 - Pas de dépression (4)
 - Pas de suivi des pressions (3)



CONSTATS

- Matières premières
- Absence de bulletins d'analyses (1)
- Absence de contrôle des MP de catégorie 3 (4)



CONSTATS

- Contrôles
- Absence uniformité de masse (1) ou non systématique (1)
- Absence contrôle de teneur (6)
- Absence test de désagrégation, dissolution (7)



CONSTATS

- Pérémissions
- Max 30 jours plus délais de livraison (7)
- Préparations à l'avance (1)

CONCLUSIONS INSPECTIONS

Tous sont informatisés

Améliorations à prévoir : En cours
de suivi sur 2025 avec l'ONIC

Exercice satisfaisant dans
l'ensemble excepté un sous traitant
qui ne répond pas aux BPP

RETOUR ERREUR PRÉPARATION 2024



Erreur dans l'enregistrement de la MP Utilisation d'une autre MP

- Non enregistrement des MP dès l'arrivée
- Absence de vérification de l'ensemble des documents et de la MP par le pharmacien avant acceptation
- Absence de vérification de la MP en cours de préparation car scan code barre

↳ Nouvelle organisation : enregistrement MP dès arrivée, validation conforme par le pharmacien et vérification systématique de l'étiquette en cours d'utilisation



Grille d'inspection

- ◆ PERSONNEL AFFECTE A L'ACTIVITE DE PREPARATION MAGISTRALE
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ SOUS TRAITANT
- ◆ MATIERES PREMIERES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT
- ◆ DOSSIER DE PREPARATION
- ◆ DOSSIER DE LOT
- ◆ LOCAUX et ZONES
- ◆ MATERIELS ET EQUIPEMENTS
- ◆ ORGANISATION DE L'ACTIVITE
- ◆ CONTROLES

22 indicateurs identifiés en rouge dans la grille d'inspection

Référence (BPP)	Items	O/N	Observations
1	PERSONNEL AFFECTE A L'ACTIVITE DE PREPARATION MAGISTRALE		
1.1 2.3 2.7 2.10 5.4	Effectif, qualification, champs d'intervention (achats, stockage, production, contrôle, libération des préparations pharmaceutiques, tâches d'entretien, de maintenance et de suivi des équipements et des locaux).		
1.2 2.9 et 2.12	Fiches de fonctions et/ou de poste : tâches et domaines de responsabilité		
2.2, LD 2.13	Le personnel réalisant des préparations à base de substances CMR et/ou pédiatrique a reçu une formation spécifique accompagnée d'une évaluation.		
4.23	Procédure		
1.3 2.14, 2.15, 2.17 LD 2.13	Formation initiale, appropriée aux tâches qui leur sont attribuées, et suivent un parcours de formation. Documentée et réévaluée régulièrement. Personnel manipulant des substances pouvant présenter un risque pour la santé (CMR) : qualification, formation complémentaire accompagnée d'une évaluation et habilitation. Personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement de la zone CMR, à l'évacuation des déchets et à la maintenance : formation spécifique (y compris en cas de recours à un prestataire - voir contrat).		

Référence reprise dans la grille du bilan national

Restitution des 22 indicateurs

Référence items	Items	Nombre d'écart critique	Nombre d'écart autre que critique	Nombre d'écart maintenu après contradictoire
PERSONNEL AFFECTE A L'ACTIVITE DE PREPARATION MAGISTRALE				
1.3	Le personnel réalisant des préparations à base de substances CMR et/ou pédiatrique a reçu une formation spécifique accompagnée d'une évaluation.			
1.4	L'habillage du personnel en zone de production est adapté et est conforme à la procédure établie pour l'habillage.			
DOCUMENTATION				
2.5	Réclamations : Il existe une procédure de gestion des réclamations comprenant l'enregistrement, l'analyse, le traitement des réclamations et, si nécessaire, le rappel des préparations concernées.			
2.8	Evènements indésirables : enregistrement et analyse Il existe une procédure de gestion des évènements indésirables, un registre d'enregistrement et des modalités de signalement des EIG à l'ARS.			

Restitution des 22 indicateurs

DOCUMENTATION

2.12	Contrats Un contrat (signé, écrit, daté) de sous-traitance de la préparation détaillant les exigences, tâches, responsabilités de chaque partie est rédigé.		
------	---	--	--

Annonce d'une préparation : ce ne doit être une publicité trompeuse

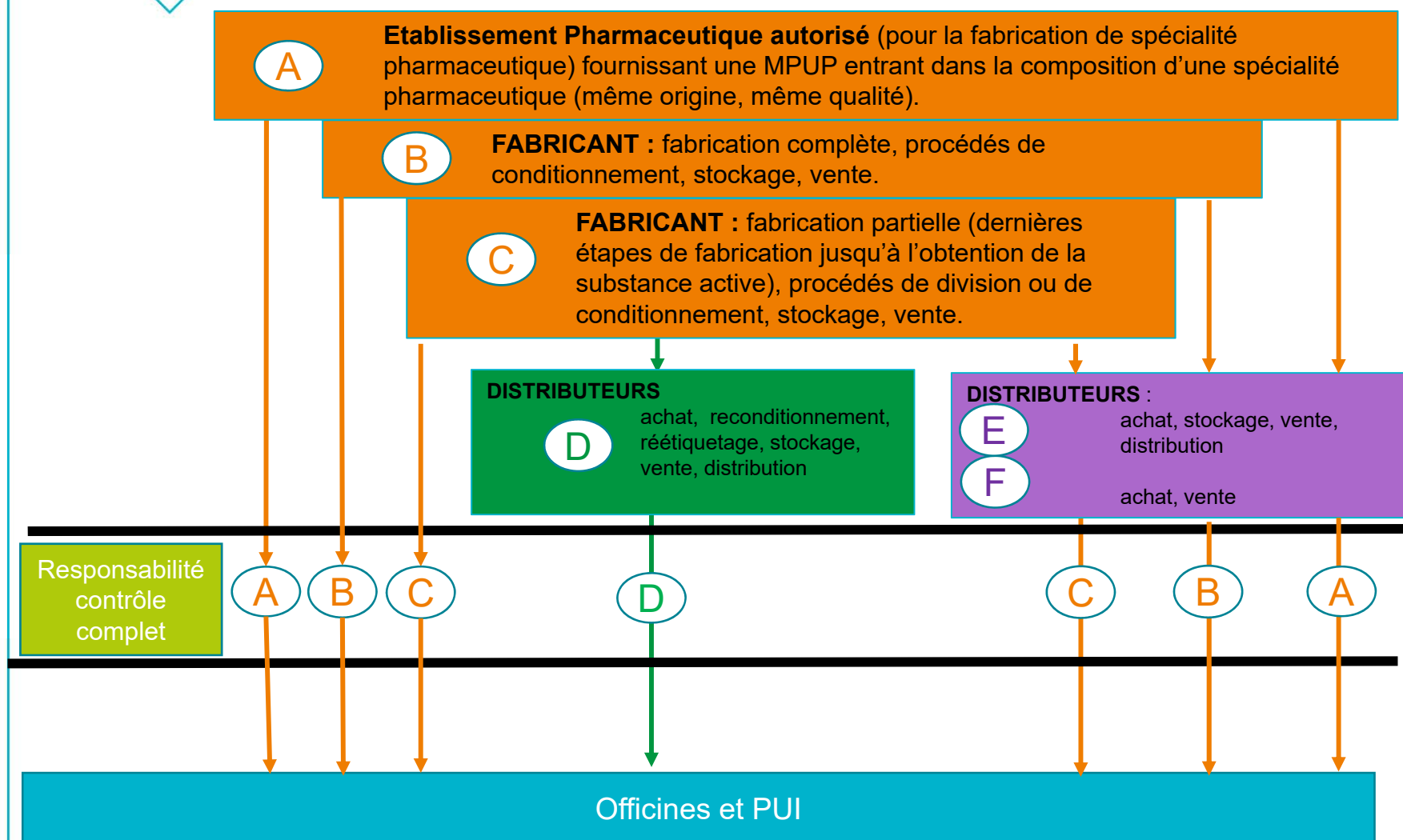
Restitution des 22 indicateurs

SOUS TRAITANT			
3.1	Le sous-traitant dispose de toutes les données nécessaires permettant la validation pharmaceutique et réglementaire de la prescription (exemple : annexe I).		

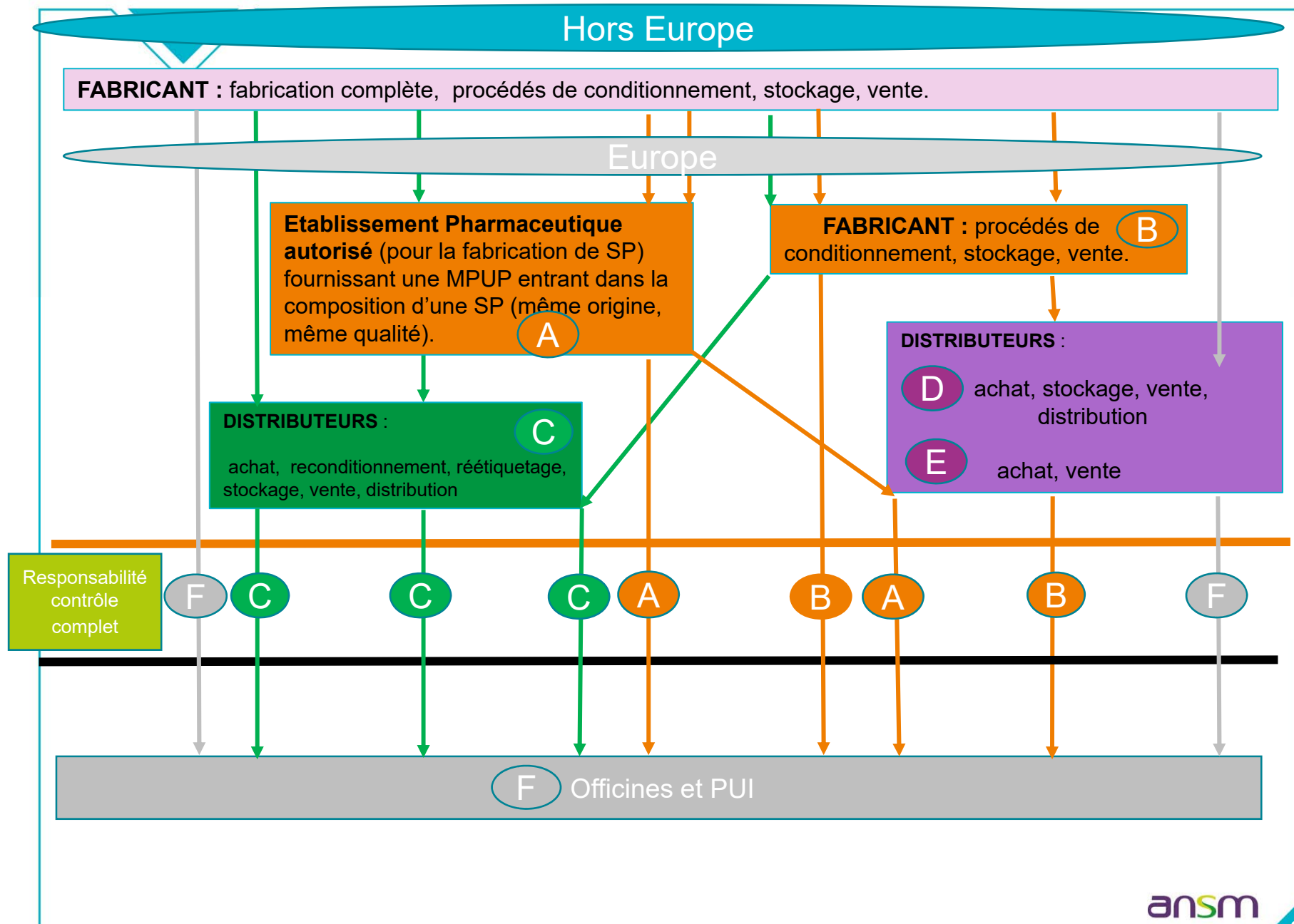
Contrôle des MPUP:

MATIERES PREMIERES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT			
4.5	La pharmacie possède tous les documents pour les MPUP de catégorie 1 : certificat d'analyse+ certificat de conformité aux Bonnes Pratiques		
4.6	La pharmacie possède tous les documents pour les MPUP de catégorie 3 : certificat d'analyse du contrôle complet de la MPUP.		

Europe



Exemples pour lesquels un contrôle complet de la MPUP n'est pas à réaliser par le pharmacien d'officine



Exemples

Pas de contrôle complet par les officines :

Amoxicilline :

Fabricant : Deretil - Espagne

Distributeur : Medica Pharma - Pays-Bas

Achetée par l'EP de l'AP-HP : lot V353062

Fabricant : Deretil - Espagne

Distributeur : Fagron

Quétiapine :

Fabricant : MOEHS – Espagne : lot 195-MC

Contrôle complet par les officines :

Galenova - Canada

Medisca - Canada

Contrôle des MPUP:

4.8	Les conditions de stockage des MPUP notamment de l'Amoxicilline (stock fourni par l'EP de l'APHP ou autre) sont respectées. La date d'ouverture est clairement notée sur le conditionnement.		
-----	---	--	--

Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg, 250 mg et 500 mg, gélules réalisées à partir de MPUP

d'Amoxicilline trihydratée. CONSERVATION

Des études de stabilité ont été réalisées et permettent de définir des durées de conservation des gélules d'amoxicilline de 2 ou 3 mois selon les strictes conditions définies ci-dessous :

Dosage	Fabricant MPUP	Type de gélule Fabricant	Type de conditionnement extérieur Fournisseur	Conditions et durée des études de stabilité	Durée de conservation
125 mg	Deretil (Espagne)	Gélule T4 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 65 ml Bouchon PEBD ID labo	25°C/60% HR J90	90 jours
250 mg	Deretil (Espagne)	Gélule T1 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 65 ml Bouchon PEBD ID labo	25°C/60% HR J56 40°C/75% HR J56	56 jours
250 mg	Zhuhai United Laboratories (Chine)	Gélule T0 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 65 ml Bouchon PETG Fagron	25°C/60% HR J56	56 jours
250 mg	The united Laboratories Inner Mongolia (Chine)	Gélule T0 transparente (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 50 ml ambré Bouchon PEBT ID labo	25°C/60% HR J56	56 jours
500 mg	Deretil (Espagne)	Gélule T00 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 65 ml Bouchon PETG ID labo	25°C/60% HR J90	90 jours

Stabilité
différente



MPUP
unique
achetée par
l'EP de
l'APHP

Amoxicilline fournie par l'EP de l'APHP– Point de situation au 20/02/2025

- ◆ **1800 kg d'amoxicilline trihydratée livrée aux pharmacies sous-traitantes en février 2024 en cartons de 25 kg**
- ◆ **Répartition dans les 40 officines basée sur la production 2022 – 2023 : la pharmacie a reconditionné à partir d'un carton de 25 kg en pot de 1 kg pour certaines officines.**
- ◆ **13 officines ont utilisé le stock Etat**
- ◆ **517 kg consommés sur 1800 kg (28,7%)**

Amoxicilline – stock état : Analyses des contenants ouverts

- ◆ S'assurer de la qualité actuelle de la MPUP conservée dans des cartons de 25 kg ouverts et pots de 1 kg déconditionnés.
- ◆ Envoi aux pharmacies de 5 flacons ambrés à remplir avec 1 g d'amoxicilline (= 1,147 g d'amoxicilline trihydratée).
- ◆ Pharmacies concernées (cf slide suivante)
- ◆ Répartition des analyses :

EP de l'APHP : retest des pots de 1 kg

Direction des contrôles de l'ANSM : retest des cartons de 25 kg

- ◆ Paramètres de stabilité testés : teneur en eau, dosage et substances apparentés :
 - ➡ Tous les résultats sont conformes

DISPOSITIF DE RECONTRÔLE AMOXICILLINE MPUP

• Résultats MPUP Lot V353062 : *Fabriqué 10/2023 :*

	Pharmacie	Date 1ère Ouverture	Nombre d'ouvertures	Eau	Dosage (substance anhydre)	Substances Apparentées
	Spécifications monographie			11,5 % à 14,5 %	95,0 % à 102,0 %	Toute impureté ≤ 1 %
	Certificat Analyse Centrient			12,9 %	100,3 %	≤ 0,2%
FUTS CARTONS	Pharmacie Delpech	05/02/2024	5	13,2%	100,5 %	≤ 0,2%
	Pharmacie France Prep	29/04/2024	1	12,3 %	99,8 %	≤ 0,2%
	Pharmacie des Eaux Claires	15/04/2024	5	13,3 %	101,4 %	≤ 0,2%
	Pharmacie Maubeuge	25/03/2024	3	12,5 %	100,4 %	≤ 0,2%
	Pharmacie du Petit chantilly	25/03/2024	25	13,5%	100,7 %	≤ 0,2%
POTS	Pharmacie Montalembert (Clermont Ferrand)	06/06/2024	6	13,4%	100,6%	≤ 0,2%
	Pharmacie principale, Bully	25/06/2024	5	13,2%	100,2%	≤ 0,2%
	Pharmacie des Archers, Epernay	09/04/2024	-	13,2%	100,5%	≤ 0,2%
	Pharmacie Populaire, Montpellier	13/05/2024	16	13,2%	100,5%	≤ 0,2%
	Pharmacie du Bocage Mauleon	06/03/2024	3	13,3%	100,2%	≤ 0,2%
	Pharmacie des Acacias	29/02/2024	16	13,5%	100,7%	≤ 0,2%
	pharmacie de fenain	05/11/2024	1	13,4%	100,3%	≤ 0,2%

⇒ Pas d'évolution significative après 9 mois d'ouverture des fûts cartons ou pots déconditionnés, même ouverts jusque 25 ou 16 fois.

Dossier de préparation et dossier de lot

DOSSIER DE PREPARATION			
5.2	Un dossier de préparation en trois parties (cf. exemple Annexe II : Validité technico-réglementaire de la préparation pharmaceutique et sa faisabilité ; Instruction de la préparation pharmaceutique et de son conditionnement ; Contrôle en cours et en fin de préparation) est élaboré.		
5.7	Le nombre maximal d'unité par lot est respecté (dossier de préparation et dossier de lot)		
DOSSIER DE LOT			
6.1	La durée de conservation du dossier de lot est conforme		
6.2	Le dossier de lot pour la préparation comporte 5 parties distinctes (préparation, conditionnement, contrôle, libération pharmaceutique et gestion des anomalies ou retours et réclamations) et permet l'enregistrement des éléments du point 4.40 des BPP au moment où chaque action est réalisée.		
6.6	La libération pharmaceutique de la préparation est effectuée par un pharmacien et son enregistrement (dossier de lot complet, prescription, fiche de fabrication, contrôles) est conforme. Un certificat de libération de lot daté et signé par le pharmacien désigné comme responsable des préparations est émis pour chaque lot.		

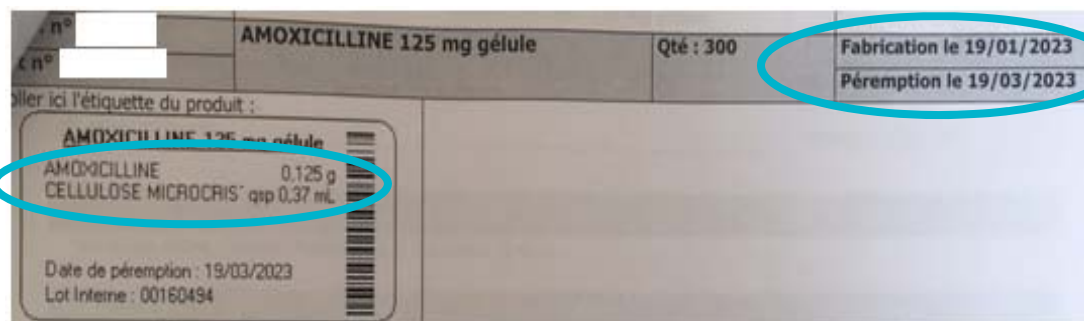


6.7	La date de péremption de la préparation est conforme au dossier de préparation et au dossier de lot.		
-----	--	--	--

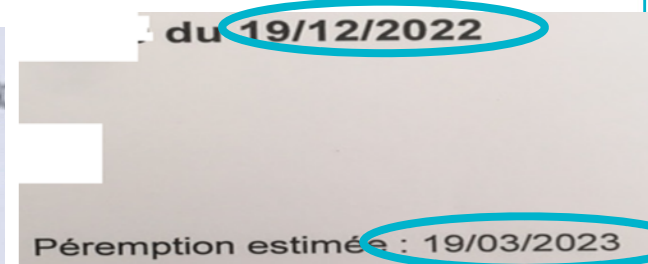
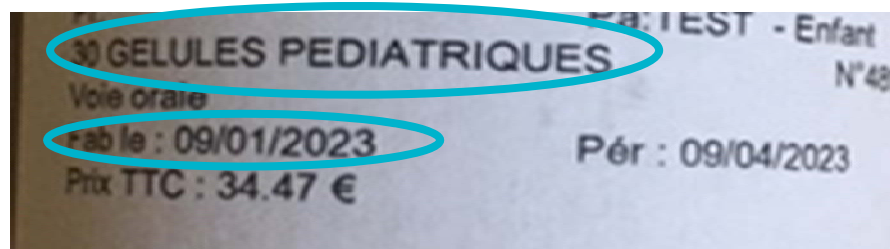
Respect des dates de péremptions des préparations terminées en lien avec les BPP en l'absence d'étude de stabilité ad hoc.

Exemples

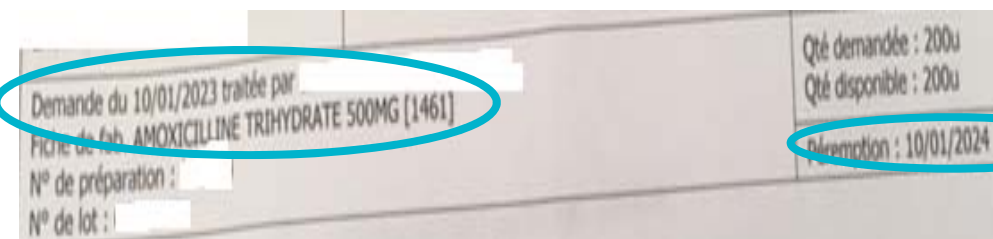
- 2 mois :



- 3 mois :



- 1 an :



Locaux/Zones/Matériels/Equipements

LOCAUX et ZONES				
8.2	Les locaux pour réaliser des préparations contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement (locaux ou zones dédiés en fonction du risque, ventilation) sont adaptés.			
8.4	L'entretien des locaux (procédure de nettoyage incluant locaux, matériel, campagne) est conforme aux BPP.			
8.13	Un local distinct ou a minima une zone dédiée au contrôle est identifié.			
MATRIELS ET EQUIPEMENTS				
9.1	Le matériel et les équipements critiques sont adaptés et régulièrement contrôlés par rapport aux préparations réalisées (qualification, maintenance, entretien).			
9.12	Le système informatique permet la traçabilité des préparations jusqu'au donneur d'ordre			

Etiquetage des préparations terminées

ORGANISATION DE L'ACTIVITE

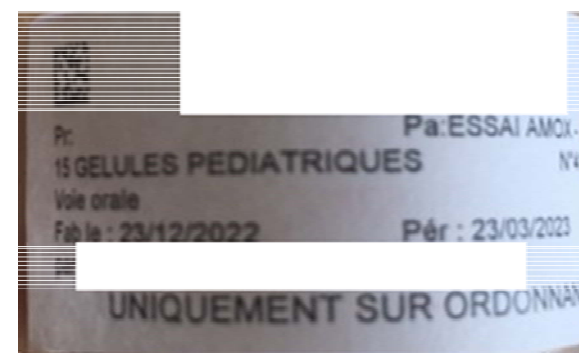
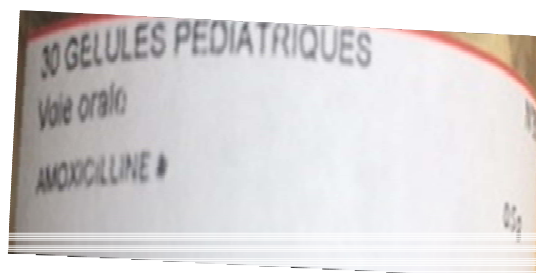
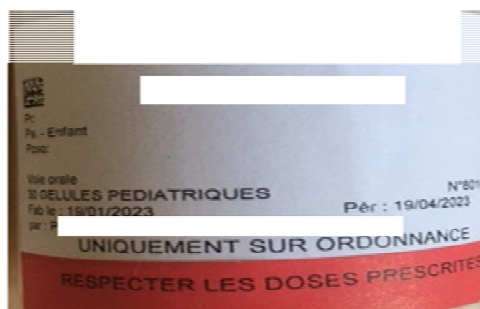
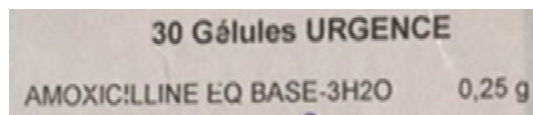
L'étiquetage des préparations terminées est conforme aux articles R. 5121-146-2 et R. 5121-146-3 du C.S.P

Gélule d'amoxicilline 250 mg Gélule – Voie orale Amoxicilline (sous forme trihydratée 286,95 mg)..... 250 mg <u>Boîte de X gélules</u>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse
A conserver à température ambiante		
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES		
Uniquement sur ordonnance		

Intitulé des préparations sur les étiquettes et dans les dossiers de lot

Exemples :

- Noms très variés
- Intitulés pouvant porter à confusion
- Absence de DCI, de dosage ou de forme pharmaceutique



- Petitesse des polices de caractères utilisées (problème de lisibilité)
- ➔ Modèle de l'étiquetage apposé sur la préparation dans le dossier de lot ?
- ➔ Intitulé de la préparation = DCI+ forme pharmaceutique + dosage mentionné sur l'étiquette (ex : Amoxicilline gélules 125 mg).

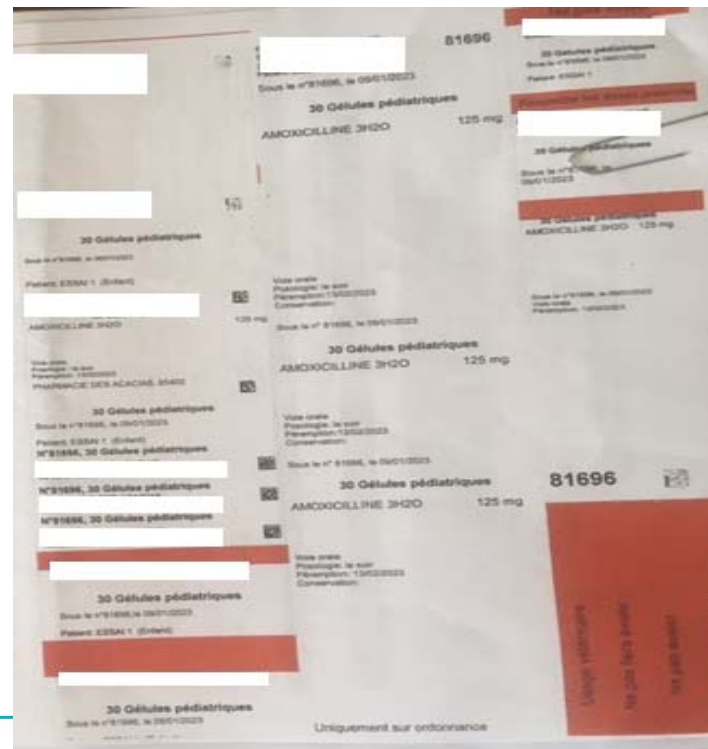
Etiquetage

Composition qualitative et quantitative

Formats des étiquettes non consolidés : choix des étiquettes par l'opérateur

➔ Modèle d'étiquette consolidée sans contre-étiquette à coller, notamment sur ces préparations en nombre ?

Elles sont imprimées avec toutes les options possibles prédécoupées « façon puzzle ». Cette démarche peut occasionner des erreurs.

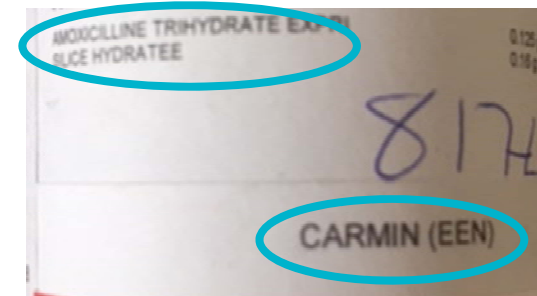
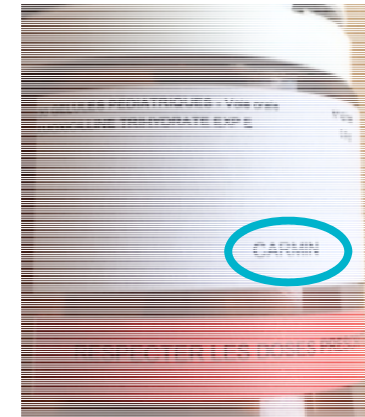
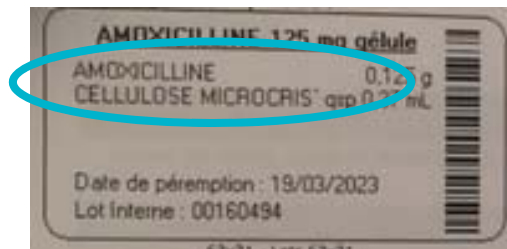


Etiquetage

Composition qualitative et quantitative

Exemples

- Etiquette « carmin » collée sur une préparation alors qu'il n'y a pas de carmin (après ouverture de la gélule),
- Préparation réalisée avec de la cellulose qui n'a pas été mentionnée sur l'étiquetage.
- Composition non conforme à la monographie (pas d'excipient)



Quantité ne tenant pas compte de la forme trihydratée 125 mg amox = 143,47 mg à peser !

Exemple quétiapine : 100 mg de quétiapine correspond à 115,12 mg de fumarate de quétiapine donc 115,12 mg à peser

Contrôle d'uniformité de masse

CONTROLES				
11.9	Un contrôle d'uniformité de masse est réalisé pour chaque lot de préparation de gélules.			



Modalités de restitution / communication par le niveau central :

Utilisation de la **grille de bilan national** (restitution) comportant 22 indicateurs « socles », à **renseigner par la mission d'inspection** et à **retourner par mail** à :

preparations@ansm.sante.fr

L'ANSM proposera également un **appui type « helpdesk »** tout le long de l'année pour répondre aux difficultés éventuelles des ARS



Prochaine ONIC : votre avis

Conclusion :

- ◆ Démarche essentielle pour garantir la sécurité et la qualité des préparations magistrales, dans un contexte de tensions sur l'approvisionnement de médicaments
- ◆ Conformité des pratiques avec les Bonnes Pratiques de Préparation
- ◆ Renforcer la confiance des patients et des prescripteurs dans la chaîne de production
- ◆ Identifier axes d'amélioration pour accompagner les officines sous-traitantes dans leur mission
- ◆ **Démarche collaborative ARS IGAS ANSM pour garantir un système de santé fiable et résilient face aux défis actuels.**

Merci pour votre attention

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis à vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.