



Section H

RÉFÉRENTIEL

# RÉFÉRENTIEL D'ÉVALUATION DES DEMANDES D'AUTORISATION DE PHARMACIE À USAGE INTÉRIEUR

AVRIL 2009



## SOMMAIRE

|                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Introduction .....                                                                                                        | 5   |
| 1. Activités Obligatoires (art. R. 5126-8 CSP).....                                                                       | 11  |
| 2. Préparations Hospitalières .....                                                                                       | 15  |
| 3. Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses<br>pour le personnel et l'environnement .....         | 19  |
| 4. Préparations rendues nécessaire par les recherches biomédicales et<br>préparations des médicaments expérimentaux ..... | 23  |
| 5. Délivrance des Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales<br>Spéciales .....                                   | 27  |
| 6. Stérilisation des Dispositifs Médicaux .....                                                                           | 29  |
| 7. Préparation des Médicaments radiopharmaceutiques .....                                                                 | 33  |
| 8. Importation des Médicaments expérimentaux .....                                                                        | 37  |
| 9. Vente au public.....                                                                                                   | 39  |
| 10. Sous-traitance des Préparations ou des Contrôles .....                                                                | 41  |
| 11. Sous-traitance Stérilisation des Dispositifs Médicaux .....                                                           | 45  |
| 12. Pharmacie à Usage Intérieur de S.D.I.S. ....                                                                          | 47  |
| 13. Code de la Santé Publique - Partie Législative .....                                                                  | 51  |
| 14. Code de la Santé Publique - Partie Réglementaire.....                                                                 | 59  |
| 15. Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière.....                                                                       | 81  |
| 16. Bonnes Pratiques de Préparation .....                                                                                 | 111 |
| 17. Positions de la section H de l'Ordre des pharmaciens .....                                                            | 167 |

*Ce guide a été rédigé par Armelle Develay, Brigitte Lescure, Stéphane Lafond,  
Patrick Rambourg (coordonnateur), Monique Torcq et l'ensemble des membres*

*du conseil central de la section H de l'Ordre des pharmaciens*



*Une des activités importantes de la section H de l'Ordre national des pharmaciens réside dans les avis qu'elle est appelée à donner à l'autorité administrative compétente pour l'obtention des autorisations de création, de transfert ou de modification des pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et autres structures mentionnées à l'article L. 5126-1 du code de la santé publique.*

*En 2007 et 2008, ce sont près de 400 dossiers qui lui ont été soumis par an !*

## Champ des autorisations

Une pharmacie à usage intérieur doit être autorisée pour assurer l'ensemble des missions obligatoires mentionnées à l'article R. 5126-8 du CSP :

- ✓ Gestion, approvisionnement, contrôle, détention et dispensation des médicaments, dispositifs médicaux stériles et autres produits pharmaceutiques
- ✓ Réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques
- ✓ Division des produits officinaux

Les pharmacies à usage intérieur peuvent également être autorisées, dans les conditions décrites à l'article R. 5126-9, à exercer les activités suivantes :

- ✓ Réalisation des préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques
- ✓ Réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales
- ✓ Délivrance des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales
- ✓ Stérilisation des dispositifs médicaux
- ✓ Préparation des médicaments radiopharmaceutiques
- ✓ Importation de médicaments expérimentaux
- ✓ Vente de médicaments au public
- ✓ Réalisation de préparations magistrales ou hospitalières, reconstitution de spécialités pharmaceutiques ou stérilisation de dispositifs médicaux pour le compte d'autres établissements ou de professionnels de santé libéraux (demande d'autorisation à renouveler tous les 5 ans)

La réalisation des préparations magistrales peuvent faire l'objet d'une sous-traitance. La convention de sous-traitance fait lors partie du dossier

Pour les PUI de SDIS, ne sont applicables que le 1° de l'article R.5126-8 et le 4° de l'article R.5126-9.

La sous-traitance ne fait pas partie du champ de compétence de l'Ordre. Seule l'inspection de la pharmacie est sollicitée pour avis

## Contenu de la demande d'autorisation

**Pour une demande de création et de transfert**, le dossier comporte un certain nombre d'éléments mentionnés à l'article R. 5126-15 :

- ✓ Nombre de patients devant être pris en charge quotidiennement par la pharmacie, en précisant les spécialités et disciplines et leurs localisations
- ✓ Enumération des activités envisagées
- ✓ Effectifs en pharmaciens avec leur temps de présence (exprimé en demi-journées par semaine)
- ✓ Copie du contrat d'objectifs et de moyens (art. L. 6114-1)
- ✓ Site(s) d'implantation de la pharmacie, emplacement(s) de ses locaux sur chacun des sites
- ✓ Site(s) géographique(s) éventuel(s) dont la desserte est prévue
- ✓ Zone géographique d'intervention des éventuelles structures d'hospitalisation à domicile ou unités de dialyse à domicile desservies par la pharmacie
- ✓ Plan détaillé et coté des locaux
- ✓ Informations relatives aux éléments mentionnés aux articles R. 5126-8 à R. 5126-14 :

- ✗ Ressources humaines (qualifications, nombre, temps travaillé)
- ✗ Organisation et fonctionnement de la pharmacie
- ✗ Jours et horaires d'ouverture de la pharmacie
- ✗ Jours et horaires de présence du pharmacien assurant la gérance et des éventuels autres pharmaciens adjoints
- ✗ Superficie, aménagement, agencement, accessibilité des locaux
- ✗ Conditions de sécurisation des locaux et des personnels
- ✗ Conditions de détention et de conservation des médicaments et autres produits pharmaceutiques
- ✗ Moyens en équipements pour assurer les missions décrites
- ✗ Système qualité mis en place (cf. bonnes pratiques de pharmacie hospitalière)
- ✗ Système d'information de la pharmacie

- ✓ Modalités envisagées pour la dispensation ou le retrait éventuel des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et autres produits pharmaceutiques, sur le ou les sites desservis par la pharmacie ainsi qu'au domicile des patients pris en charge par une structure d'hospitalisation à domicile ou une unité de dialyse à domicile

Si la pharmacie a pour rôle d'approvisionner d'autres pharmacies à usage intérieur du même établissement ou de membres du groupement de coopération sanitaire ou du syndicat interhospitalier, le dossier fournira tout renseignement concernant ces

☛ Tout dossier peut être jugé incomplet par la DRASS ou par l'Ordre. L'ARH ou le préfet peut alors suspendre le délai normal de 4 mois dans l'attente des pièces ou informations manquantes

☛ Une PUI ne peut être ouverte et fonctionner en dehors de la présence du pharmacien. Les activités pharmaceutiques sont réalisées sous son contrôle effectif. Les horaires de présence des préparateurs coïncident donc avec les horaires du pharmacien.

Cf. Position de la section H page 167

pharmacies à usage intérieur pour ce qui est de leur localisation et de leur activité, ainsi que les modalités de leur approvisionnement.

Pour les syndicats interhospitaliers et les groupements de coopération sanitaire, figurent dans le dossier l'arrêté ou l'acte d'approbation (articles L. 6132-2 et L. 6133-3 du CSP) permettant de vérifier que la demande d'autorisation est conforme à l'objet du syndicat ou du groupement.



Lorsque la pharmacie d'un établissement de santé ou de chirurgie esthétique, d'un syndicat interhospitalier ou d'un groupement de coopération sanitaire a notamment pour rôle d'assurer la stérilisation des dispositifs médicaux, le dossier comprend un document attestant de l'adoption d'un système permettant d'assurer la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux (article L. 6111-1 du CSP).

Lorsque l'autorisation est sollicitée dans le cadre d'une sous-traitance, le dossier intègre la convention fixant les engagements des parties (article L. 5126-3 du CSP).

Enfin, si l'autorisation est sollicitée par une unité de dialyse à domicile ou une unité d'autodialyse, le dossier précise également les différentes catégories de médicaments, produits, objets et dispositifs médicaux dispensés.

Lorsqu'il s'agit d'une **demande de modification d'éléments figurant dans l'autorisation initiale**, seules sont transmises les informations permettant d'apprécier la nature et l'importance de la modification.

Le pharmacien doit évidemment être associé à l'élaboration de la demande car au delà des informations prévues dans l'article R. 5126-15, certaines précisions sont nécessaires pour permettre l'évaluation du fonctionnement de la pharmacie et de ses activités, notamment selon les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.

**Pour les services départementaux d'incendie et de secours (SDIS)**, l'article R. 5126-71 précise que la demande prévue à l'article L. 5126-7 tendant à obtenir l'autorisation de création ou de transfert d'une pharmacie à usage intérieur d'un service départemental d'incendie et de secours est présentée par le président du conseil d'administration du service départemental d'incendie et de secours.

Elle est adressée au préfet du département concerné par lettre recommandée avec demande d'accusé de réception.

Elle comporte les renseignements suivants :

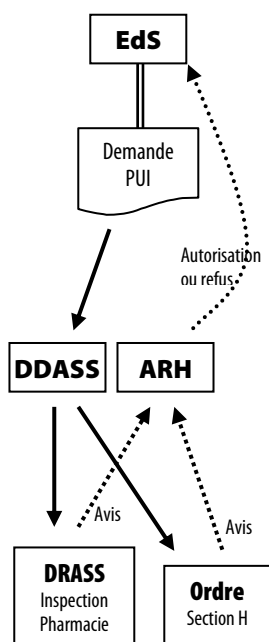
- ✓ Nombre d'interventions de secours à personne effectuées au cours de l'année précédant la demande
- ✓ Emplacement de la pharmacie
- ✓ Plan détaillé et coté des locaux et les informations relatives aux éléments mentionnés à l'article R. 5126-69
- ✓ Nombre de centres d'incendie et de secours à desservir ainsi que leur adresse
- ✓ Effectifs de pharmaciens, prévus pour l'exercice des missions de la pharmacie

- Comme dans les cas précédents, le pharmacien doit être associé à l'élaboration de la demande. Par ailleurs, deux textes, prévus à l'article R. 5126-69 sont attendus sous peu : l'arrêté relatif aux conditions dans lesquelles sont gérés les médicaments, objets et produits détenus et dispensés par les PUI de SDIS, et l'arrêté relatif aux bonnes pratiques de pharmacie de SDIS.

Dans le cadre de la *création* d'une pharmacie à usage intérieur, de *transfert* d'un site géographique à un autre ou de *modification* d'éléments figurant dans l'autorisation initiale, le représentant légal de l'établissement (personne morale) ou le titulaire de l'autorisation d'exploiter l'établissement (personne physique) doivent présenter une demande pour obtenir l'autorisation prévue à l'article L. 5126-7 du code de la santé publique.

Le directeur de l'ARH ou le préfet prennent leur décision après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales qui mandate pour cela les pharmaciens inspecteurs de santé publique et après avis de la section H de l'Ordre ou de la section E s'il s'agit d'établissements des DOM-TOM.

Après examen de l'exhaustivité des pièces du dossier par le secrétariat de la section, celui-ci est transmis à un conseiller afin qu'il puisse l'analyser et donner un avis.



Les éléments du dossier sont examinés selon un référentiel élaboré en interne par la section H. Ce référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacies à usage intérieur permet au rapporteur d'être exhaustif quant aux éléments d'évaluation de l'organisation, du fonctionnement et des ressources humaines et matérielles des pharmacies. Le référentiel est conforme à la réglementation actuelle et est amené à évoluer en fonction des modifications de celle-ci.



Pour chaque activité ce référentiel suit le plan suivant :

- ✓ Gestion de la qualité
- ✓ Organisation - activités
- ✓ Personnels
- ✓ Locaux
- ✓ Equipements

En règle générale, le conseiller contacte le pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie des établissements ou des structures qui demandent l'autorisation et/ou le pharmacien responsable de l'activité, afin de mieux appréhender les moyens (personnel, locaux, matériel...) dont dispose la pharmacie à usage intérieur pour ses diverses activités. Il est souvent amené à se déplacer afin de donner un avis plus éclairé, notamment dans les situations qui le nécessitent.

Le conseiller prend régulièrement l'attache du pharmacien inspecteur de santé publique en charge du dossier afin de confronter leurs analyses.

Après examen au cours d'une réunion du conseil central de la section H, un avis est transmis à l'autorité compétente. Cet avis est soit favorable, soit favorable avec recommandations, soit défavorable avec motivations.

La section H est régulièrement saisie de demande de renseignements portant sur les références réglementaires qui permettent l'élaboration des demandes d'autorisation.

Afin de d'aider les établissements hospitaliers à les préparer, le référentiel d'évaluation fait l'objet de l'édition présente. Pour chaque paragraphe (gestion de la qualité / organisation – activités / personnels / locaux / équipements), les éléments d'évaluation sont précisés avec les références réglementaires. Les notes à gauche des tableaux mettent en évidence les points critiques (●) et les documents et informations (📄) utiles à l'évaluation.

● En cas d'avis favorable avec recommandations, si l'inspection de la pharmacie est d'accord avec ces recommandations, elle effectue souvent une « contre-visite » afin de vérifier qu'elles sont suivies.





### **Article R. 5126-8 du code de la santé publique**

*Les pharmacies à usage intérieur disposent de locaux, de moyens en personnel, de moyens en équipements et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble des missions suivantes :*

*1° La gestion, l'approvisionnement, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles ;*

*2° La réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ;*

*3° La division des produits officinaux.*

*Les unités de dialyse à domicile et les unités d'autodialyse mentionnées à l'article R. 6123-54 ne peuvent détenir et dispenser que des médicaments, produits ou objets ainsi que des dispositifs médicaux stériles directement liés à la dialyse.*

## **Gestion de la qualité**

Un système documentaire maîtrisé inclut un manuel qualité, des procédures écrites, des instructions et des documents d'enregistrement

| Eléments d'évaluation                                             | Références                                    |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Système qualité présent                                           | BPPH Chapitre 1. § 1.1.2.                     |
| Système documentaire maîtrisé pour toutes les activités réalisées | Art. L. 5126-5 CSP<br>BPPH Chapitre 1. § 1.3. |
| Maîtrise des non-conformités                                      | BPPH Chapitre 1. § 1.4.                       |
| Procédures d'auto-évaluation                                      | BPPH Chapitre 1. § 1.5.                       |

## **Organisation – Activités**

Le temps de travail du pharmacien doit correspondre aux horaires d'ouverture de la pharmacie

Le système d'information doit également garantir le respect de la confidentialité des données médicales relatives aux patients

| Eléments d'évaluation                                                                         | Références              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Temps de travail du pharmacien assurant la gérance (en demi-journées)                         | Art. R. 5126-42 CSP     |
| Présence effective du pharmacien aux horaires d'ouverture de la pharmacie                     | Art. R. 5126-14 CSP     |
| Organigramme précis disponible                                                                | BPPH Chapitre 2. § 2.3. |
| Fiches de poste écrites pour chaque poste de travail                                          | BPPH Chapitre 2. § 2.3. |
| Modalités d'organisation et de fonctionnement affichées à l'entrée de la pharmacie            | BPPH Chapitre 3. § 3.2. |
| Système d'information permettant d'assurer les missions définies à l'article R. 5126-8 du CSP | Art. R. 5126-8 CSP      |

Les préparations magistrales peuvent être sous-traitées (cf. chapitre 10). Au cas où la PUI ne réaliserait pas de préparations magistrales, ceci doit être notifié et argumenté.

Les opérations de contrôles peuvent être sous-traitées dans certaines conditions (cf. chapitre 10)

|                                                                                                               |                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Préparations magistrales non stériles organisées au sein de la pharmacie en conformité avec les BPP           | Art. R. 5126-8 CSP<br>BP Prép.                                                                                                                   |
| Préparations magistrales stériles organisées au sein de la pharmacie en conformité avec les BPP               | Art. R. 5126-8 CSP<br>BP Prép.                                                                                                                   |
| Division des produits officinaux organisée au sein de la pharmacie                                            | Art. R. 5126-8 CSP                                                                                                                               |
| Opérations de contrôles organisées au sein de la pharmacie en conformité avec les BPP                         | Art. R. 5126-10 CSP<br>BP Prép.                                                                                                                  |
| Gestion des essais cliniques organisée en conformité avec la réglementation et les bonnes pratiques cliniques | Art. L. 5126-1, L. 5126-5 et L. 5126-11 CSP<br>Décision Afssaps du 24 nov. 2006 (bonnes pratiques cliniques pour recherches biomédicales) § 4.6. |
| Système de traçabilité des médicaments dérivés du sang et des dispositifs médicaux implantables mis en place  | Art. R. 5121-183<br>à R. 5121-195<br>Art. R. 5121-36<br>à R. 5121-42                                                                             |

## Personnels

Les moyens en personnels (catégories et nombre) doivent être précisés dans la demande au regard des activités de la PUI

L'ensemble des personnels de la pharmacie, quelles que soient les catégories professionnelles, doit être sous l'autorité technique du pharmacien

Les plans de formation sont disponibles. Un livret d'accueil des nouveaux agents optimise la prise de fonctions.

| Eléments d'évaluation                                                                           | Références              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Moyens en personnels suffisants pour assurer les missions définies à l'article R. 5126-8 du CSP | Art. R. 5126-8 CSP      |
| Personnels de la pharmacie placés sous l'autorité technique du pharmacien                       | Art. R. 5126-23 CSP     |
| Procédures écrites relatives à l'hygiène du personnel                                           | BPPH Chapitre 2. § 2.4. |
| Mesures prises pour la protection du personnel                                                  | BPPH Chapitre 2. § 2.5. |
| Formation initiale et continue adaptée et enregistrée                                           | BPPH Chapitre 2. § 2.6. |



## Locaux

Dans le cas où la pharmacie effectue des préparations magistrales, elle doit également répondre au référentiel « Préparations ». Si les préparations sont stériles et/ou si elles concernent des médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement, la pharmacie doit répondre aux référentiels correspondants.

Des plans précis annexés à la demande d'autorisation sont indispensables pour évaluer l'adaptation des locaux aux activités de la PUI

| Eléments d'évaluation                                                                        | Références                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Locaux suffisants et adaptés pour assurer les missions définies à l'article R. 5126-8 du CSP | Art. R. 5126-8 CSP<br>Art. R. 5126-11 CSP<br>Art. R. 5126-12 CSP<br>Art. R. 5126-14 CSP<br>BPPH Chapitre 3. § 3.1. |

● Une attention particulière est accordée aux zones à atmosphère contrôlée préconisées pour certaines préparations par les BPP

|                                                                                                                              |                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Locaux sécurisés à accès contrôlés                                                                                           | Art. R. 5126-12 CSP<br>BPPH Chapitre 3. § 3.2.                          |
| Locaux permettant la conservation des produits de santé dans de bonnes conditions d'hygiène, de température et d'humidité    | Art. R. 5126-12 CSP<br>BPPH Chapitre 3. § 3.2.                          |
| Présence d'un local permettant l'isolement des produits pharmaceutiques en cas de livraison en dehors des heures d'ouverture | Art. R. 5126-11 CSP                                                     |
| Entretien des locaux réalisé régulièrement                                                                                   | BPPH Chapitre 3. § 3.2.                                                 |
| Conformité des locaux de préparation des médicaments (cf. référentiels correspondants)                                       | BPPH Chapitre 3. § 3.3.2.<br>Bonnes pratiques de préparation            |
| Conformité des zones de réception                                                                                            | BPPH Chapitre 3.<br>§ 3.3.3. et 3.3.3.1.                                |
| Conformité des zones de stockage des produits pharmaceutiques (médicaments, dispositifs médicaux stériles)                   | BPPH Chapitre 3.<br>§ 3.3.3. et 3.3.3.2.1.                              |
| Conformité des zones de stockage des produits utilisés dans le cadre d'essais cliniques                                      | BPPH Chapitre 3.<br>§ 3.3.3. et 3.3.3.2.1.                              |
| Conditions de stockage des gaz à usage médical conforme à la réglementation                                                  | BPPH Chapitre 3.<br>§ 3.1. et § 3.3.3.2.1.                              |
| Conditions de stockage des produits inflammables conforme à la réglementation                                                | BPPH Chapitre 3.<br>§ 3.1. et § 3.3.3.2.1.                              |
| Stockage des stupéfiants dans des locaux ou dispositifs à sécurité renforcée                                                 | BPPH Chapitre 3.<br>§ 3.3.3.2.1.                                        |
| Conformité des zones de distribution et de dispensation                                                                      | BPPH Chapitre 3.<br>§ 3.3.3. et 3.3.3.2.2.                              |
| Conformité des locaux destinés aux contrôles                                                                                 | BPPH Chapitre 3. § 3.3.4.<br>Bonnes pratiques de préparation Chapitre 2 |

## Equipements

Dans le cas où la pharmacie effectue des préparations magistrales, elle doit également répondre au référentiel « Préparations ». Si les préparations sont stériles et/ou si elles concernent des médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement, la pharmacie doit répondre aux référentiels correspondants.

📁 Les équipements sont décrits (type, nombre)

| Eléments d'évaluation                                                                           | Références                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Moyens en équipements suffisant pour assurer les missions définies à l'article R. 5126-8 du CSP | Art. R. 5126-8 CSP               |
| Systèmes d'alerte de non fonctionnement des moyens de stockage réfrigérés                       | BPPH Chapitre 3.<br>§ 3.3.3.2.1. |
| Moyens de communication permettant d'assurer les missions d'alerte sanitaire et de vigilance    | BPPH Chapitre 3. § 3.4.          |

|                                                                                                                       |                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Confidentialité assurée dans le cadre de l'utilisation de systèmes informatiques                                      | BPPH Chapitre 3. § 3.4.<br>Décret n° 2007-960 du 15 mai 2007 relatif à la confidentialité des informations médicales |
| Système documentaire relatif au fonctionnement, à la qualification, à l'entretien et à la maintenance des équipements | BPPH Chapitre 3. § 3.4.                                                                                              |





### Préparations hospitalières

Article R. 5126-9 1° du code de la santé publique

Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-1, notamment :

1° La réalisation des préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ;

...

Ce référentiel « Préparations hospitalières » s'applique également aux préparations magistrales dans le cadre de l'autorisation des activités obligatoires (art. R. 5126-8 du CSP) s'il y a lieu.

## Gestion de la qualité

Un système documentaire maîtrisé inclut un manuel qualité, des procédures écrites, des instructions et des documents d'enregistrement

| Eléments d'évaluation                                                                                     | Références                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Système qualité présent<br>Responsable du système qualité désigné                                         | BBPH Chapitre 1. § 1.1.2.<br>BPP Chapitre 3.                                                    |
| Système documentaire maîtrisé pour toutes les activités de préparation, de conditionnement et de contrôle | Art. L. 5126-5 CSP<br>BBPH Chapitre 1. § 1.3.<br>BPP Chapitre 3. § 3.3., 3.4., 3.5. et annexe A |
| Etudes de faisabilité réalisées pour toute préparation nouvelle                                           | BPP Chapitre 3. § 3.1.2.1. et 3.4.1.                                                            |
| Constitution de dossiers de lot                                                                           | BPP Chapitre 3. § 3.4.3.<br>Annexe A. A.9.                                                      |
| Maîtrise des non-conformités (anomalies, retours, réclamations et rappels de lots)                        | BPPH Chapitre 1. § 1.4.<br>BPP Chapitre 4.                                                      |

## Organisation – Activités

| Eléments d'évaluation                                        | Références                                          |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Organigramme précis disponible                               | BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.4. |
| Fiches de poste pour chaque poste de travail                 | BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.4. |
| Préparations non stériles effectuées au sein de la pharmacie | Art. R. 5126-8 CSP<br>BPP                           |
| Préparations stériles effectuées au sein de la pharmacie     | Art. R. 5126-8 CSP<br>BPP Chapitre 6.               |

|                                                                                                                     |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Conformité du système de gestion des matières premières et des articles de conditionnement                          | BPP Chapitre 1. § 1.2.              |
| Mesures prises pour éviter toutes erreurs de préparation et contaminations croisées et/ou microbiennes              | BPP Chapitre 1. § 1.1.13. et § 1.3. |
| Mesures prises pour éviter toutes erreurs pendant les opérations de conditionnement                                 | BPP Chapitre 1. § 1.1.13. et § 1.4. |
| Identification des matières premières, des matériels utilisés et des préparations à toutes les étapes des processus | BPP Chapitre 1. § 1.1.17.           |
| Sécurisation du circuit des préparations terminées                                                                  | BPP Chapitre 1. § 1.5.              |
| Conformité des processus de préparation des médicaments stériles                                                    | BPP Chapitre 6. § 6.7. et 6.8.      |
| Opérations de contrôles effectuées au sein de la pharmacie                                                          | Art. R. 5126-10 CSP                 |
| Conformité de l'organisation des contrôles et de l'échantillonnage                                                  | BPP Chapitre 2. § 2.3.              |

Les opérations de contrôles peuvent être sous-traitées dans certaines conditions (cf. chapitre 10). La convention de sous-traitance doit être disponible.

## Personnels

| Eléments d'évaluation                                               | Références                                                              |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Qualification et nombre des personnes en adéquation avec l'activité | Art. R. 5126-9 CSP                                                      |
| Formation initiale et continue adaptée et enregistrée               | Art. L. 4242-1 CSP<br>BPPH Chapitre 2. § 2.6.<br>BPP Chapitre 6. § 6.6. |
| Mesures relatives à l'hygiène du personnel                          | BPPH Chapitre 2. § 2.4.<br>BPP Chapitre 6. § 6.6.                       |
| Mesures relatives à la protection du personnel                      | BPPH Chapitre 2. § 2.5.                                                 |

Le nombre et le type des préparations effectuées sont précisés

Les plans de formation sont disponibles. Un livret d'accueil des nouveaux agents optimise la prise de fonctions.

## Locaux

| Eléments d'évaluation                                                                                                                  | Références                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Locaux suffisants et adaptés pour assurer les activités : préparation, contrôle, quarantaine, échantillothèque, stockage, archivage    | C.S.P.<br>Art R. 5126-9 CSP<br>Art. R. 5126-11 CSP<br>Art. R. 5126-12 CSP<br>BPPH Chapitre 3. § 3.1.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.10.<br>BPP Chapitre 6. § 6.4. |
| Locaux sécurisés à accès contrôlés                                                                                                     | Art. R. 5126-12 CSP<br>BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.18.<br>BPP Chapitre 6. § 6.4.3.2.                                                   |
| Entretien des locaux réalisé régulièrement                                                                                             | BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPP Chapitre 6. § 6.4.5.                                                                                                         |
| Sols, plafonds, cloisons faciles à nettoyer et désinfecter. Plans de travail lisses, sans fissures imperméables facilement nettoyables | BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.10.                                                                                                        |

Afin de permettre une évaluation optimale, les plans fournis sont précis et cotés. Les flux (air, matériels, personnels) sont décrits à l'aide de flèches.



● Les préparations stériles sont réalisées dans des zones d'atmosphère contrôlée qui sont classées selon leur niveau de contamination

Conformité de la classe des zones d'atmosphère contrôlée en fonction des types de préparation

BPP Chapitre 6. § 6.4.1. et 6.5.

## Equipements

📁 Les équipements sont décrits (type, nombre)

📁 Les certificats de qualification de tous les équipements et matériels sont conservés pendant toute leur durée de vie.

| Eléments d'évaluation                                                                 | Références                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Matériels de préparation adaptés aux préparations à réaliser                          | Art. R. 5126-9 CSP<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.12.           |
| Matériels de contrôle adaptés aux contrôles à effectuer                               | Art. R. 5126-9 CSP<br>BPP Chapitre 2. § 2.2               |
| Matériel de pesée à usage réglementé                                                  | Décret n° 2001-387 du 3 mai 2001<br>Arrêté du 25 mai 2004 |
| Qualification, contrôle et maintenance des matériels et équipements de préparation    | BPP Chapitre 1. § 1.1.11.                                 |
| Qualification, contrôle et maintenance des hottes à flux laminaire                    | BPPH Chapitre 1. § 1.1.11.<br>BPP chapitre 6. § 6.4.2.    |
| Qualification, contrôle et maintenance des isolateurs                                 | BPPH Chapitre 1. § 1.1.11.<br>BPP Chapitre 6. § 6.4.3.    |
| Qualification, contrôle et maintenance des matériels de contrôle                      | BPP Chapitre 1. § 1.1.11.                                 |
| Sécurisation des moyens informatiques utilisés pour les préparations et les contrôles | Art. R. 5126-9 CSP<br>BPP Chapitre 3. § 3.2.              |

LES FORCES DE  
L'ORDRE SONT CELLES  
QUI SONT AUX ORDRES  
DE CEUX QUI LES  
DONNENT.  
(PIERRE DUC)





***Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement***

*Ce référentiel est éventuellement complémentaire aux référentiels des différentes préparations citées aux articles R. 5126-8, R. 5126-9 1°, R. 5126-9 2° et R. 5126-9 8° du code de la santé publique, si ces préparations contiennent des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement.*

**Gestion de la qualité**

Un système documentaire maîtrisé inclut un manuel qualité, des procédures écrites, des instructions et des documents d'enregistrement

| Eléments d'évaluation                                                                        | Références                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Système qualité présent<br>Responsable du système qualité désigné                            | BPPH Chapitre 1<br>BPP Chapitres 3.<br>et 7. § 7.3<br>Circulaire DHOS/SDO/<br>101du 22 février 2005                           |
| Système documentaire maîtrisé pour toutes les activités de préparation et de conditionnement | Art. L. 5126-5 CSP<br>BPPH Chapitre 1. § 1.3.<br>BPP Chapitre 3. § 3.3.,<br>3.4., 3.5. et annexe A<br>BPP Chapitre 7. § 7.12. |
| Maîtrise des non conformités                                                                 | BPPH Chapitre 1. § 1.4.<br>BPP Chapitre 4.<br>BPP Chapitre 7. § 7.11.                                                         |
| Traçabilité des préparations terminées                                                       | BBPH Chapitre 3. § 3.4.3.<br>Circulaire DHOS/SDO/<br>101du 22 février 2005                                                    |

**Organisation – Activités**

Le circuit d'élimination des déchets contenant des substances dangereuses est documenté

| Eléments d'évaluation                                                                   | Références                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Organigramme précis intégrant l'ensemble des personnels intervenant dans cette activité | BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.4.         |
| Fiches de poste pour chaque poste de travail                                            | BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.4.         |
| Validation pharmaceutique des prescriptions                                             | BPP                                                         |
| Double contrôle lors de la préparation des poches de médicaments anticancéreux          | BPP Chapitre 6. § 6.1.                                      |
| Libération des préparations terminées par le pharmacien                                 | BPP Chapitre 7. § 7.11.                                     |
| Circuit d'élimination des déchets à risque toxiques et autres déchets                   | BPP Chapitre 7. § 7.10.<br>Circulaire du 13 février<br>2006 |

|                                                      |                        |
|------------------------------------------------------|------------------------|
| Sécurisation du transport des préparations terminées | BPP Chapitre 7. § 7.9. |
|------------------------------------------------------|------------------------|

## Personnels

 Le nombre et le type des préparations effectuées sont précisés

 Les plans de formation sont disponibles. Un livret d'accueil des nouveaux agents optimise la prise de fonctions.

| Eléments d'évaluation                                               | Références                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Qualification et nombre des personnes en adéquation avec l'activité | Art. R. 5126-8 CSP<br>Art. R. 5126-9 CSP                                                           |
| Formation initiale et continue adaptée et enregistrée               | Art. L. 4242-1 CSP<br>BPPH Chapitre 2. § 2.6.<br>BPP Chapitre 6. § 6.6.<br>BPP Chapitre 7. § 7.3.2 |
| Procédures relatives à l'hygiène et à l'habillement du personnel    | BPPH Chapitre 2. § 2.4.<br>BPP Chapitre 6. § 6.6. BPP<br>Chapitre 7. § 7.2.                        |
| Mesures relatives à la protection du personnel                      | BPPH Chapitre 2. § 2.5.<br>BPP Chapitre 7.                                                         |
| Présence de kit(s) de décontamination                               | BPP Chapitre 7. § 7.11.                                                                            |

## Locaux

 Afin de permettre une évaluation optimale, les plans fournis sont précis et cotés. Les flux (air, matériels, personnels) sont décrits à l'aide de flèches.

 Les préparations stériles sont réalisées dans des zones d'atmosphère contrôlée qui sont classées selon leur niveau de contamination

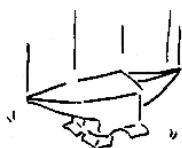
| Eléments d'évaluation                                                                                                            | Références                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Locaux adaptés à l'activité avec système de communication approprié                                                              | Art. R. 5126-8 CSP<br>Art. R. 5126-9 CSP<br>Art. R. 5126-10 CSP<br>Art. R. 5126-11 CSP<br>BPP Chapitres 6. et 7. |
| Superficie des différentes zones (sas, salle de préparation, local de stockage, bureau....) en adéquation avec l'activité prévue | Art. R. 5126-8 CSP<br>Art. R. 5126-9 CSP<br>Art. R. 5126-10 CSP<br>Art. R. 5126-11 CSP<br>BPP Chapitres 6. et 7. |
| Locaux sécurisés à accès contrôlés                                                                                               | Art. R. 5126-12 CSP<br>BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.18.<br>BPP Chapitre 6. § 6.4.3.2.        |
| Entretien des locaux réalisé régulièrement                                                                                       | BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPP Chapitre 6. § 6.4.5.                                                              |
| Surfaces (mur, sol, plans de travail) lisses sans fissures, bonne inertie chimique faciles à nettoyer et désinfecter             | BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPP Chapitre 7. § 7.3.                                                                |
| Conformité de la classe des zones d'atmosphère contrôlée en fonction des types de préparation                                    | BPP Chapitre 6. § 6.4.1. et 6.5.                                                                                 |
| Présence d'un système de visualisation des pressions différentielles des locaux classés                                          | BPP Chapitre 6. § 6.4.2.                                                                                         |
| Evacuation eau et fluide avec système approprié pour éviter contamination de l'environnement                                     | BPP Chapitre 7. § 7.3.                                                                                           |
| Zone de nettoyage du matériel et des équipements spécialement affectée à cette activité                                          | BPP Chapitre 7. § 7.3.                                                                                           |

## Equipements

Les équipements sont décrits (type, nombre)

Les certificats de qualification de tous les équipements et matériels sont conservés pendant toute leur durée de vie.

| Eléments d'évaluation                                                                              | Références                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Fonctionnel et adapté à l'activité                                                                 | Art. R. 5126-8 CSP<br>Art. R. 5126-9 CSP<br>BPP Chapitre 6.<br>et 7. § 7.4.         |
| Qualification, contrôle et maintenance des matériels et équipements de préparation                 | BPP Chapitre 1. § 1.1.11.                                                           |
| Qualification, contrôle et maintenance des hottes à flux laminaire                                 | BPPH Chapitre 1.<br>§ 1.1.11.<br>BPP chapitre 6. § 6.4.2.<br>BPP Chapitre 7. § 7.3. |
| Qualification, contrôle et maintenance des isolateurs pour préparations stériles                   | BPPH Chapitre 1.<br>§ 1.1.11.<br>BPP Chapitre 6. § 6.4.3.<br>BPP Chapitre 7. § 7.3. |
| Qualification, contrôle et maintenance des isolateurs pour préparations pulvérulentes non stériles | BPPH Chapitre 1.<br>§ 1.1.11.<br>BPP Chapitre 6. § 6.4.3.<br>BPP Chapitre 7. § 7.3. |
| Moyens de réfrigération munis d'enregistreur et d'un système d'alarme                              | BPPH Chapitre 3.<br>§ 3.3.3.2.1.                                                    |
| Moyens informatiques adaptés et sécurisés                                                          | Art. R. 5126-9 CSP<br>BPP Chapitre 3. § 3.2.                                        |







### *Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales et préparations des médicaments expérimentaux*

*Art. R. 5126-9 2° du code la santé publique*

*Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-1, notamment :*

...

*2° La réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales mentionnées à l'article L. 5126-11, y compris la préparation des médicaments expérimentaux mentionnée à l'article L. 5126-5 ;*

...

*Pour la préparation des médicaments expérimentaux, les pharmacies à usage intérieur sont également soumises aux dispositions des articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6.*

## **Gestion de la qualité**

Un système documentaire maîtrisé inclut un manuel qualité, des procédures écrites, des instructions et des documents d'enregistrement

| Eléments d'évaluation                                                                                                                                                        | Références                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Système qualité<br>Responsable désigné du système qualité                                                                                                                    | Art. R. 1121-11 CSP<br>BPPH Chapitre 1.<br>BPP Chapitre 3.<br>BPP Chapitre 8. § 8.1.                                                        |
| Système documentaire maîtrisé (manuel qualité, procédures écrites, instructions, documents d'enregistrements) pour toutes les activités de préparation et de conditionnement | Art. L. 5126-5 CSP<br>BPPH Chapitre 1. § 1.3.<br>BPP Chapitre 3. § 3.3., 3.4., 3.5. et annexe A<br>BPP Chapitre 8.<br>Art. R. 5124-57-6 CSP |
| Maîtrise des opérations de mise en insu des produits                                                                                                                         | BPP Chapitre 8. § 8.1.9.                                                                                                                    |
| Conformité des dossiers de lots de reconditionnement et/ou de fabrication                                                                                                    | BPP Chapitres 3. et 8.<br>Annexe A § A.9.                                                                                                   |

## Organisation – Activités

| Eléments d'évaluation                                                                                                                        | Références                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Organigramme précis intégrant l'ensemble des personnels intervenant dans cette activité                                                      | Art. R. 1121-11 CSP<br>BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.4. |
| Fiches de poste pour chaque poste de travail                                                                                                 | BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.4.                        |
| Organisation mise en place pour démontrer que les opérations de préparation sont conformes à l'information donnée par le promoteur           | Art. R. 5124-57-2 CSP                                                      |
| Organisation mise en place pour démontrer que les bonnes pratiques de préparation, de contrôles et de libération des lots ont été respectées | Art. R. 5124-57-3 CSP<br>Art. R. 5124-57-4 CSP                             |
| Copie des certificats de libération des lots accompagnant les médicaments expérimentaux                                                      | Art. R. 5124-57-3 CSP                                                      |
| Respect de la confidentialité des données et informations relatives aux recherches et aux patients                                           | Art. R. 1121-11 CSP                                                        |
| Préparation, reconditionnement, dispensation réalisés dans le respect des BPP                                                                | Art. L. 5121-5 CSP<br>Art. L. 5126-11 CSP<br>BPP Chapitre 8. § 8.1.4.      |
| Maîtrise de la destruction des médicaments expérimentaux non utilisés                                                                        | BPP Chapitre 8 § 8.1.14.                                                   |
| Conformité de la sous-traitance si établissement prestataire                                                                                 | Art. L. 5126-2 CSP<br>BPP Chapitre 5                                       |

## Personnels

 Le nombre et le type des préparations effectuées sont précisés

| Eléments d'évaluation                                                                                                                        | Références                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Qualification et nombre des personnes en adéquation avec l'activité                                                                          | Art. L. 1121-13 CSP<br>Art. R. 5126-8 CSP<br>Art. R. 5126-9 CSP                                                           |
| Formation initiale et continue adaptée et enregistrée                                                                                        | Art. L. 4242-1 CSP<br>Art. R. 1121-11 CSP<br>BPPH Chapitre 2. § 2.6.<br>BPP Chapitre 6. § 6.6.<br>BPP Chapitre 7. § 7.3.2 |
| Pharmacien justifiant d'une expérience pratique d'au moins un an en matière de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux | Art. R. 1121-11 CSP                                                                                                       |
| Accès limité aux différents documents afin de garantir la confidentialité                                                                    | Art. R. 1121-11 CSP                                                                                                       |
| Procédures relatives à l'hygiène et à l'habillement du personnel                                                                             | BPPH Chapitre 2. § 2.4.<br>BPP Chapitre 6. § 6.6. BPP<br>Chapitre 7. § 7.2.                                               |



## Locaux

✉ Afin de permettre une évaluation optimale, les plans fournis sont précis et cotés. Les flux (air, matériels, personnels) sont décrits à l'aide de flèches.

| Eléments d'évaluation                                                                                                                                      | Références                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Locaux réservés à cette activité et séparés des autres activités de la PUI (stockage, dispensation, reconditionnement, préparation, échantillothèque etc.) | Art. R 1121-11 CSP<br>BPP chapitre 8.                                   |
| Locaux sécurisés et adaptés à la préparation et au contrôle de médicaments stériles ou non                                                                 | Art. R. 1121-11 CSP<br>BPPH Chapitre 3 § 3.2.<br>BPP Chapitres 2. et 6. |
| Entretien des locaux réalisé régulièrement                                                                                                                 | BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPP Chapitre 6. § 6.4.5.                     |
| Préparations de médicaments "dangereux" réalisées avec un équipement réservé à cet usage                                                                   | BPP Chapitre 7. § 7.4.                                                  |
| Surfaces (mur, sol, plans de travail) lisses sans fissures, bonne inertie chimique faciles à nettoyer et désinfecter                                       | BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPP Chapitre 7. § 7.3.                       |
| Renouvellement du traitement d'air suffisant                                                                                                               | BPP Chapitre 6.                                                         |

## Equipements

✉ Les équipements sont décrits (type, nombre)

| Eléments d'évaluation                                                              | Références                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Equipement et matériel dédiés uniquement à cette activité                          | Art. L. 1121- 13 CSP<br>Art. R. 1211-11 CSP      |
| Qualification, contrôle et maintenance des matériels et équipements de préparation | Art. R. 1121-11 CSP<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.11. |
| Equipement de transport des médicaments expérimentaux assurant la confidentialité  | BPP Chapitre 8.                                  |
| Moyens de réfrigération munis d'enregistreur et d'un système d'alarme              | BPPH Chapitre 3.<br>§ 3.3.3.2.1.                 |
| Moyens informatiques adaptés et sécurisés                                          | Art. R. 5126-9 CSP<br>BPP Chapitre 3. § 3.2.     |
| Programme de maintenance                                                           | BPPH Chapitre 3                                  |





### *Délivrance des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales*

#### *Article R. 5126-9 3° du code de la santé publique*

*Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-1, notamment :*

...

*3° La délivrance des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales mentionnés à l'article L. 5137-1;*

...

*Les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales font l'objet des articles L. 5137-1 à L. 5137-3 du code de la santé publique.*

## **Gestion de la qualité**

| Eléments d'évaluation                              | Références                                           |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Système qualité avec système documentaire maîtrisé | BPPH Chapitre 1. § 1.1.2.<br>BPPH Chapitre 1. § 1.3. |

## **Organisation – Activités**

| Eléments d'évaluation                                                                                                              | Références              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Organigramme intégrant toute personne intervenant dans le domaine des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales | BPPH Chapitre 2. § 2.3. |
| Fiches de poste pour chaque poste de travail                                                                                       | BPPH Chapitre 2. § 2.3. |

## **Personnels**

| Eléments d'évaluation                                 | Références                   |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|
| Effectif nécessaire à l'activité                      | Art. R. 5126-9 CSP           |
| Formation initiale et continue adaptée et enregistrée | BPPH BPPH Chapitre 2. § 2.6. |

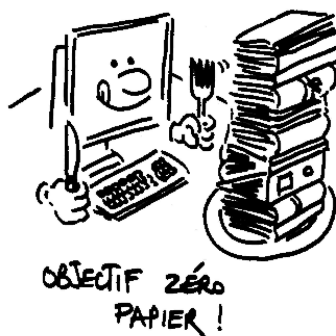
 L'activité actuelle et prévisionnelle est décrite

## Locaux

| Eléments d'évaluation                                                                                              | Références                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Adaptés au stockage des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, à l'activité et à son volume | Art. R. 5126-12 CSP<br>BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>§ 3.3.3. et 3.3.3.2.1. |
| Adaptés à l'activité de délivrance et à son volume                                                                 | BPPH Chapitre 3. § 3.3.3.<br>et 3.3.3.2.2.                               |

## Equipements

| Eléments d'évaluation                              | Références         |
|----------------------------------------------------|--------------------|
| Adaptés à l'activité de délivrance et à son volume | Art. R. 5126-9 CSP |





## ***Stérilisation des dispositifs médicaux***

### ***Article R. 5126-9 4° du code de la santé publique***

*Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-1, notamment :*

...

*4° La stérilisation des dispositifs médicaux dans les conditions prévues par le décret mentionné à l'article L. 6111-1 ;*

...

*La stérilisation dispositifs médicaux est notamment réalisée dans les conditions prévues par le décret mentionné à l'article L. 6111-1 du CSP (articles R. 6111-18 à R. 6111-21 du CSP / arrêté du 3 juin 2002 relatif à la stérilisation des dispositifs médicaux – cf. page 32).*

## **Gestion de la qualité**

Les références citées sont notamment tirées des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière « BPPH » et de sa ligne directrice particulière n° 1 désignée dans ce chapitre par le terme « BPPH LD1 »

Un système documentaire maîtrisé inclut un manuel qualité, des procédures écrites, des instructions et des documents d'enregistrement

| Eléments d'évaluation                                                                          | Références                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Système qualité et responsable désigné du système qualité                                      | Art. L. 6111-1 CSP<br>Art. R. 6111-18<br>à R. 6111-21 CSP<br>BPPH Chapitre 1<br>BPPH LD1 Chapitre 2.<br>Chapitre 4. § 4.1. et 4.3.<br>Chapitre 9.           |
| Traçabilité identifiant les dispositifs médicaux nécessitant un traitement adapté/MCJ          | Circulaire du 14 mars 2001 relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission des ATNC<br>BPPH LD1 Chapitre 1. |
| Traçabilité du processus, conformité des dossiers de stérilisation et des contrôles de routine | BPPH Chapitre 1. § 1.3.<br>BPPH LD1<br>Chapitres 12. 13. et 14.                                                                                             |
| Système documentaire maîtrisé                                                                  | BPPH<br>Chapitre 1. § 1.1.2. et 1.3.<br>BPPH LD1 Chapitre 8.                                                                                                |
| Revue de direction annuelle                                                                    | BPPH LD1<br>Chapitre 1. § 1.2.                                                                                                                              |
| Maîtrise des non-conformités                                                                   | BPPH Chapitre 1. § 1.4.<br>BPPH LD1 Chapitre 16.                                                                                                            |
| Auto-évaluation et audit interne                                                               | BPPH<br>Chapitre 1. § 1.5. et 1.6                                                                                                                           |

## Processus

| Eléments d'évaluation                                                                                                                                | Références                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Prédésinfection suivie d'un nettoyage ou traitement en laveur-désinfecteur incluant un nettoyage et une désinfection                                 | BPPH LD1<br>Chapitre 9.                  |
| Indications, conditions d'emploi et précautions d'utilisation préconisées par le fabricant du dispositif médical connues et respectées               | BPPH LD1<br>Chapitre 9.                  |
| Transport des dispositifs médicaux souillés sans risque pour les personnes et l'environnement                                                        | BPPH LD1<br>Chapitre 9.                  |
| Les dispositifs médicaux en prêt, en dépôt ou en retour de réparation suivent toutes les opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles | BPPH LD1<br>Chapitre 9.                  |
| Vérification de la propreté des dispositifs médicaux avant conditionnement                                                                           | BPPH LD1<br>Chapitre 9. § 9.2.           |
| Conditionnement effectué le plus précocement possible après le nettoyage                                                                             | BPPH LD1<br>Chapitre 10.                 |
| Contrôle de la fermeture des emballages                                                                                                              | BPPH LD1<br>Chapitre 10.                 |
| Enregistrement des cycles de stérilisation                                                                                                           | BPPH LD1<br>Chapitre 11.                 |
| Déchargement du stérilisateur après complet refroidissement                                                                                          | BPPH LD1<br>Chapitre 11.                 |
| Contrôles de routine effectués (pénétration de la vapeur, vérification des paramètres, siccité et intégrité des emballages, indicateur de passage)   | BPPH LD1<br>Chapitre 12. § 12.2 et 12.3. |
| Étiquetage permettant la traçabilité du processus avec date limite d'utilisation                                                                     | BPPH LD1<br>Chapitre 13.                 |

## Organisation – Activités

● Toutes les activités de stérilisation de l'établissement sont centralisées sous la responsabilité d'un pharmacien

| Eléments d'évaluation                                                         | Références                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Centralisation des opérations de stérilisation                                | BPPH LD1<br>Chapitre 2.                                                                |
| Présence effective du pharmacien en stérilisation et continuité de l'activité | BPPH LD1<br>Chapitre 4. § 4.1.                                                         |
| Organigramme précis intégrant toute personne intervenant en stérilisation     | BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br>BPPH LD1<br>Chapitre 3.<br>Chapitre 4. § 4.2.<br>Chapitre 5 |
| Fiches de postes pour toute personne intervenant en stérilisation             | BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br>BPPH LD1<br>Chapitre 3.<br>Chapitre 4. § 4.2.<br>Chapitre 5 |



☞ L'activité actuelle et prévisionnelle est décrite. Le nombre et la catégorie des agents intervenant en stérilisation sont précisés.

|                                                    |                                                          |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Autorité du pharmacien sur le personnel            | Article R. 5126-23 CSP<br>BPPH LD1<br>Chapitre 4. § 4.2. |
| Communication aisée avec les services utilisateurs | BPPH Chapitre 3. § 3.1.<br>BPPH LD1 Chapitre 6.1.        |

## Personnels

| Eléments d'évaluation                                                                                               | Références                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Formation, initiale et continue, enregistrée, aux bonnes pratiques, au système qualité et à la conduite d'autoclave | BPPH<br>Chapitre 1. § 1.7.<br>Chapitre 2. § 2.1 et 2.6.<br>BPPH LD1 Chapitre 5. |
| Effectif nécessaire à l'activité et de compétence adaptée                                                           | Art. R. 5126-9 CSP<br>BPPH LD1<br>Chapitre 4. § 4.1.                            |
| Tenue et hygiène adaptées à chaque opération                                                                        | BPPH Chapitre 2. § 2.4.<br>BPPH LD1 Chapitre 5.<br>Chapitre 6. § 6.1.           |
| Accès aux différentes zones limité et maîtrisé                                                                      | BPPH Chapitre 2. § 2.4.<br>BPPH LD1 Chapitre 5.<br>Chapitre 6. § 6.1.           |

## Locaux

☞ Afin de permettre une évaluation optimale, les plans fournis sont précis et cotés. Les flux (air, matériels, personnels) sont décrits à l'aide de flèches.

| Eléments d'évaluation                                                                                             | Références                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adaptés aux opérations et au volume d'activité                                                                    | BPPH<br>Chapitre 3. § 3.1. et 3.2.<br>BPPH LD1<br>Chapitre 4. § 4.1.<br>Chapitre 6. § 6.1. |
| Système de traitement d'air en zone de conditionnement en surpression (classe 8 Norme NF EN ISO 14644-1 au repos) | BPPH LD1<br>Chapitre 6. § 6.2.                                                             |
| Eau conforme aux spécifications des fabricants d'équipements                                                      | BPPH LD1<br>Chapitre 6. § 6.3.                                                             |
| Séparation du nettoyage et du conditionnement et pliage linge séparé                                              | BPPH LD1<br>Chapitre 6. § 6.1.                                                             |
| Circulation évitant tout risque de confusion entre les DM stérilisés et non stérilisés                            | BPPH LD1<br>Chapitre 6. § 6.1.                                                             |
| Surfaces lisses, imperméables et sans fissures, faciles à entretenir                                              | BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPPH LD1<br>Chapitre 6. § 6.1.<br>Chapitre 12. § 12.3.          |
| Contrôles effectués, conformes et enregistrés (eau, air, locaux)                                                  | BPPH LD1<br>Chapitre 6. § 6.2. et 6.3.<br>Chapitre 8.                                      |
| Plans et opérations de maintenance préventive et curative enregistrés (eau, air, locaux)                          | BPPH LD1<br>Chapitre 6. § 6.2. et 6.3.<br>Chapitre 8.                                      |

## Equipements

Les équipements sont décrits (type, nombre)

| Eléments d'évaluation                                                                                                                                              | Références                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fonctionnels et adaptés à l'activité (laveur, autoclave, soudeuse, étiqueteuse, table, osmoseur, système d'information)                                            | BPPH Chapitre 3. § 3.4.<br>BPPH LD1<br>Chapitre 4. § 4.1.<br>Chapitre 7.                                                                       |
| Qualification et requalification au minimum annuelle des laveurs et des autoclaves et étalonnage des appareils de mesure et d'enregistrement à intervalles définis | BPPH Chapitre 3. § 3.4.<br>BPPH LD1 Chapitre 7.<br>Chapitre 12. § 12.1.<br>Norme NF EN ISO 15883-1<br>Norme NF EN ISO 14937<br>Norme NF EN 554 |
| Plans et opérations de maintenance préventive et curative enregistrés                                                                                              | BPPH Chapitre 3. § 3.4.<br>BPPH LD1<br>Chapitres 7. et 8.                                                                                      |
| Plan de maintenance et contrôles des conteneurs avant utilisation                                                                                                  | BPPH Chapitre 3. § 3.4.<br>BPPH LD1<br>Chapitres 7. 8. et 10.<br>Norme NF EN 868-8                                                             |
| Non utilisation de conteneurs de transport en prêt pour la stérilisation                                                                                           |                                                                                                                                                |
| Double emballage des dispositifs médicaux                                                                                                                          | BPPH LD1 Chapitre 10.<br>Chapitre 15 § 15.2.<br>Norme NF EN 868<br>Norme NF EN ISO 11607-1                                                     |
| Systèmes de stockage et de transport faciles à entretenir et adaptés à l'activité                                                                                  | BPPH Chapitre 3. § 3.4.<br>BPPH LD1 Chapitre 15.                                                                                               |

### Arrêté du 3 juin 2002 relatif à la stérilisation des dispositifs médicaux

Art. 1<sup>er</sup> Conformément aux dispositions de l'article R. 711-1-16 du code de la santé publique, le système que les établissements mentionnés à l'article R. 711-1-15 du même code doivent mettre en place respecte :

- les normes mentionnées à l'annexe du présent arrêté ;
- les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière annexées à l'arrêté du 22 juin 2001.

### Annexe : Normes opposables aux établissements de sante et aux syndicats interhospitaliers pour la stérilisation des dispositifs médicaux

#### 1. Liste des normes opposables

NF EN ISO 14937 : stérilisation des dispositifs médicaux. - Exigences générales pour la caractérisation d'un agent stérilisant et pour le développement, la validation et la vérification de routine d'un processus de stérilisation pour dispositifs médicaux.

NF EN 550 : stérilisation de dispositifs médicaux. - Validation et contrôle de routine pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

NF EN 554 : stérilisation de dispositifs médicaux. - Validation et contrôle de routine pour la stérilisation à la vapeur d'eau.

#### 2. Précisions de mise en œuvre

L'efficacité des procédés de stérilisation à l'oxyde d'éthylène et au peroxyde d'hydrogène gazeux n'a pas été évaluée pour l'inactivation des agents transmissibles non conventionnels qui doit être recherchée par la mise en œuvre des procédés et procédures décrits par la circulaire no DGS/5C/DHOS/E2/2001/138 du 14 mars 2001 relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels.

La norme NF EN ISO 14937 s'applique à tous les procédés, y compris ceux utilisant l'oxyde d'éthylène et la vapeur d'eau, puisque les normes EN 550 et EN 554 ne comportent pas d'exigences détaillées relatives à l'assurance de la qualité.



### *Préparation des médicaments radiopharmaceutiques*

*Article R. 5126-9 5° du code de la santé publique*

*Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-1, notamment :*

...

*5° La préparation des médicaments radiopharmaceutiques ;*

...

## Gestion de la qualité

Un système documentaire maîtrisé inclut un manuel qualité, des procédures écrites, des instructions et des documents d'enregistrement

| Eléments d'évaluation                                                              | Références                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Système qualité<br>Responsable du système qualité désigné                          | BBPH Chapitre 1. § 1.1.2.<br>BPP Chapitre 3.<br>BPP Chapitre 9. § 1.4                                                                                    |
| Système qualité complémentaire de celui de l'activité de médecine nucléaire        | BPP Chapitre 9. § 1.4                                                                                                                                    |
| Système documentaire maîtrisé pour toutes les activités                            | Art. L. 5126-5 CSP<br>BBPH Chapitre 1. § 1.3.<br>BPP Chapitre 3. § 3.3.,<br>3.4., 3.5. et annexe A<br>BPP Chapitre 9. § 9.3.2<br>BPP Chapitre 9. § 9.5.2 |
| Constitution de dossiers de lot                                                    | BPP Chapitre 3. § 3.4.3.<br>BPP Chapitre 9. § 9.7.<br>Annexe A. A.9.                                                                                     |
| Maîtrise des non-conformités (anomalies, retours, réclamations et rappels de lots) | BBPH Chapitre 1. § 1.4.<br>BPP Chapitre 4.<br>BPP Chapitre 9. § 9.11.                                                                                    |

## Organisation – Activités

Arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers

| Eléments d'évaluation                               | Références                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Présence d'un pharmacien qualifié en radiopharmacie | Art. R. 5126-9<br>BPP Chapitre 9. § 9.1.3.<br>Arrêté du 1 <sup>er</sup> déc. 2003<br>Lettre<br>DGSNR/SD9/0921/2005 |
| Délégation écrite du pharmacien gérant la PUI       | BPP Chapitre 9. § 9.1.3.                                                                                           |

|                                                                                         |                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Organigramme précis                                                                     | BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.4.<br>BPP Chapitre 9. § 9.2.                                  |
| Fiches de poste pour chaque poste de travail                                            | BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.4.<br>BPP Chapitre 9. § 9.2.<br>Lettre<br>DGSNR/SD9/0921/2005 |
| Conformité des opérations de commande, d'approvisionnement et réception                 | BPP Chapitre 9. § 9.5.1.                                                                                       |
| Conformité des opérations de préparation                                                | BPP Chapitre 1. § 1.1.13. et § 1.3.<br>BPP Chapitre 9. § 9.5.2.                                                |
| Conformité des opérations de contrôles                                                  | BPP Chapitre 2. § 2.3.<br>BPP Chapitre 9. § 9.6.                                                               |
| Libération de la préparation par le pharmacien ou personne déléguée                     | BPP Chapitre 9. § 9.8.                                                                                         |
| Conformité des opérations de stockage et transfert de préparations radiopharmaceutiques | BPP Chapitre 9. § 9.9.                                                                                         |
| Système de traçabilité des précurseurs et des générateurs, des matières                 | BPP Chapitre 9. § 9.3.2<br>BPP Chapitre 9. § 9.6.4<br>BPP Chapitre 9. § 9.7.<br>Annexe A § A.9.                |
| Système de traçabilité des déchets radioactifs                                          | BPP Chapitre 9. § 9.10.                                                                                        |

## Personnels

| Eléments d'évaluation                                                                                                            | Références                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autorité technique du pharmacien sur les personnels                                                                              | Art. L. 5126-5 CSP<br>Art. R. 5126-23 CSP<br>BPP Chapitre 9. § 9.2<br>Art. R. 4351-1 à 4351-6 CSP                                                                                                                                             |
| Qualification et nombre des personnes en adéquation avec l'activité                                                              | Art. R. 5126-9 CSP                                                                                                                                                                                                                            |
| Formation, initiale et continue adaptée (radiopharmacie, radioprotection, hygiène...) et enregistrée                             | Art. L. 4242-1 CSP<br>BPPH Chapitre 2. § 2.6.<br>BPP Chapitre 9. § 9.2.<br>Arrêté du 18 mai 2004<br>Lettre<br>DGSNR/SD9/0921/2005                                                                                                             |
| Les mesures de protection du personnel exerçant les activités de préparations de médicaments radiopharmaceutiques mises en place | BPP Chapitre 2. § 2.5.<br>BPP Chapitre 9. § 9.2.<br>Art. R. 231-73 à R. 231-116 du Code du Travail<br>Directives EURATOM n° 96/29 du 13 mai 1996 et n° 97/43 du 30 juin 1997<br>Art. L.1333-1 et suivants et art. R.1333-1 et suivants du CSP |
| Mesures relatives à l'hygiène du personnel                                                                                       | BPPH Chapitre 2. § 2.4.<br>BPP Chapitre 9. § 9.2.                                                                                                                                                                                             |

 Le nombre et le type des préparations effectuées sont précisés

## Locaux

✉ Afin de permettre une évaluation optimale, les plans fournis sont précis et cotés. Les flux (air, matériels, personnels) sont décrits à l'aide de flèches.

| Eléments d'évaluation                                                                                                                     | Références                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| N° d'autorisation DGSNR et date de validité                                                                                               | Arrêté du 30 oct. 1981 relatifs aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels en sources non scellées à des fins médicales. BPP Chapitre 9. § 9.3.                                                             |
| Locaux dédiés à la radiopharmacie                                                                                                         | BPP Chapitre 9. § 9.1.5.                                                                                                                                                                                               |
| Locaux de la radiopharmacie, si implantés dans un service de médecine nucléaire, rattachés à la PUI                                       | BPP Chapitre 9. § 9.3.<br>Art. R.5126-11 CSP<br>Circ. DGS/DHOS n° 2001-323 du 9 juillet 2001                                                                                                                           |
| Locaux conçus et adaptés en fonction de la nature et du nombre des opérations à effectuer                                                 | BPP Chapitre 9. § 9.3.<br>Lettre DGSNR/SD9/0921/2005                                                                                                                                                                   |
| Signalisation appropriée de radioprotection et d'hygiène                                                                                  | BPP Chapitre 9. § 9.3.<br>Lettre DGSNR/SD9/0921/2005                                                                                                                                                                   |
| Locaux sécurisés à accès contrôlés                                                                                                        | Art. R. 5126-12 CSP<br>BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.18.<br>BPP Chapitre 6. § 6.4.3.2.<br>BPP Chapitre 9. § 9.3.2.                                                                                  |
| Entretien des locaux réalisé régulièrement                                                                                                | BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPP Chapitre 6. § 6.4.5.                                                                                                                                                                    |
| Sols, plafonds, cloisons faciles à nettoyer et désinfecter.<br>Plans de travail lisses, sans fissures imperméables facilement nettoyables | BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br>BPP Chapitre 1. § 1.1.10.                                                                                                                                                                   |
| Ventilation indépendante du reste du bâtiment, en dépression. Renouvellement horaire (au moins égal à 5)                                  | Circ. DGS/DHOS n° 2001-323 du 9 juillet 2001<br>Lettre DGSNR/SD9/0921/2005                                                                                                                                             |
| Conformité des locaux de livraison                                                                                                        | BPP Chapitre 9. § 9.3.3                                                                                                                                                                                                |
| Conformité des locaux de préparation                                                                                                      | BPP Chapitre 9. § 9.1.5<br>BPP Chapitre 9. § 9.3.4<br>Arrêté du 30 oct. 1981 (bonde d'évacuation des eau reliée au système cuve-tampons)<br>Circ. DGS/DHOS n° 2001-323 du 9 juillet 2001<br>Lettre DGSNR/SD9/0921/2005 |
| Conformité des locaux de stockage + sas                                                                                                   | Art. R. 1333-50 CSP<br>BPP Chapitre 9. § 9.3.4<br>Circ. DGS/DHOS n° 2001-323 du 9 juillet 2001                                                                                                                         |
| Conformité des locaux de contrôle                                                                                                         | BPP Chapitre 9. § 9.3.5                                                                                                                                                                                                |

|                                                                           |                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conformité des locaux de stockage des déchets radioactifs en décroissance | BPP Chapitre 9. § 9.3.6<br>Circ. DGS/DHOS n° 2001-323 du 9 juillet 2001<br>Lettre<br>DGSNR/SD9/0921/200 |
| Local destiné à la documentation se rapportant à cette activité.          | BPP Chapitre 9. § 9.3.2                                                                                 |

## Equipements

| Eléments d'évaluation                                                                                             | Références                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Matériel permettant d'assurer la radioprotection                                                                  | BPP Chapitre 9. § 9.4                                      |
| Equipements conçus et adaptés en fonction de la nature et du nombre des opérations à effectuer                    | BPP Chapitre 9. § 9.3.<br>Lettre<br>DGSNR/SD9/0921/2005    |
| Matériels nécessaires pour la préparation, le contrôle, le stockage et le transport en nombre suffisant et adapté | Lettre<br>DGSNR/SD9/0921/2005                              |
| Qualification, contrôle et maintenance des matériels et équipements de préparation                                | BPP Chapitre 1. § 1.1.11.<br>Lettre<br>DGSNR/SD9/0921/2005 |
| Qualification, contrôle et maintenance des matériels de contrôle                                                  | BPP Chapitre 1. § 1.1.11.<br>BPP Chapitre 9. § 9.6.        |
| Sécurisation des moyens informatiques utilisés pour les préparations et les contrôles                             | Art. R. 5126-9 CSP<br>BPP Chapitre 3. § 3.2.               |

Les équipements sont décrits (type, nombre)

Les certificats de qualification de tous les équipements et matériels sont conservés pendant toute leur durée de vie.



### *Importation de médicaments expérimentaux*

#### *Article R. 5126-9 6° du code de la santé publique*

*Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-1, notamment :*

...

*6° L'importation de médicaments expérimentaux.*

*Pour la préparation et l'importation des médicaments expérimentaux mentionnées au 2° et au 6°, les pharmacies à usage intérieur sont soumises aux dispositions des articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6.*

...

*Aucune autorisation au titre de l'article R. 5126-9 6° n'est nécessaire lorsqu'il s'agit de médicaments expérimentaux provenant des états membres de la Communauté européenne (art. R. 5124-57-3).*

*L'autorisation de la PUI est nécessaire pour l'importation de médicaments expérimentaux lorsqu'ils proviennent d'un état non membre de la Communauté européenne ou d'un état membre de la Communauté européenne lorsqu'ils sont fabriqués dans un établissement non autorisé au sens de l'article 13.1 de la directive 2001/20/CE (art. R. 5124-57-4).*

## **Gestion de la qualité**

 Un système documentaire maîtrisé inclut un manuel qualité, des procédures écrites, des instructions et des documents d'enregistrement

| Eléments d'évaluation         | Références                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Système qualité               | BPPH Chapitre 1. § 1.1.2.                                                                                                                                                                                            |
| Système documentaire maîtrisé | BPPH Chapitre 1. § 1.3.<br>Décision Afssaps du 24 nov. 2006 (bonnes pratiques cliniques pour recherches biomédicales) § 4.6.<br>Arrêté du 8 nov. 2006 (durée de conservation des documents)<br>Art. R. 5124-57-6 CSP |

## **Organisation – Activités**

| Eléments d'évaluation                        | Références              |
|----------------------------------------------|-------------------------|
| Organigramme précis                          | BPPH Chapitre 2. § 2.3. |
| Fiches de poste pour chaque poste de travail | BPPH Chapitre 2. § 2.3. |

|                                                                                                                                              |                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Organisation mise en place pour s'assurer que les opérations de fabrication sont conformes à l'information donnée par le promoteur           | Art. R. 5124-57-2 CSP                          |
| Organisation mise en place pour s'assurer que les bonnes pratiques de fabrication, de contrôles et de libération des lots ont été respectées | Art. R. 5124-57-3 CSP<br>Art. R. 5124-57-4 CSP |

## Personnels

| Eléments d'évaluation                                 | Références                   |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|
| Effectif nécessaire à l'activité                      | Art. R. 5126-9 CSP           |
| Formation initiale et continue adaptée et enregistrée | BPPH BPPH Chapitre 2. § 2.6. |

## Locaux

| Eléments d'évaluation | Références |
|-----------------------|------------|
| Adaptés à l'activité  |            |

## Equipements

| Eléments d'évaluation | Références |
|-----------------------|------------|
| Adaptés à l'activité  |            |

AVEC L'INFORMATIQUE  
ON VA POUVOIR  
DE MATERIAUSER,  
NOTRE MANUEL QUALITÉ



TU PARLES... J'AI  
BEAU SCANNER CE FICHU  
MANUEL, IL N'A PAS  
BAISSÉ DE VOLUME !



### *Vente de médicaments au public*

#### *Article R. 5126-9 7° du code de la santé publique*

*Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-1, notamment :*

...

*7° La vente de médicaments au public dans les conditions prévues à l'article L. 5126-4 ;*

...

*L'activité de vente au public est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, à l'exception de celles exclusivement dédiées à des structures d'hospitalisation à domicile, à des unités de dialyse à domicile ou à des unités d'autodialyse.*

## **Gestion de la qualité**

Un système documentaire maîtrisé inclut un manuel qualité, des procédures écrites, des instructions et des documents d'enregistrement

| Eléments d'évaluation                                      | Références                                           |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Système qualité présent avec système documentaire maîtrisé | BPPH Chapitre 1. § 1.1.2.<br>BPPH Chapitre 1. § 1.3. |

## **Organisation – Activités**

| Eléments d'évaluation                                              | Références              |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Présence effective du pharmacien                                   | Art. R. 5126-14 CSP     |
| Organigramme précis                                                | BPPH Chapitre 2. § 2.3. |
| Fiches de postes                                                   | BPPH Chapitre 2. § 2.3. |
| Modalités d'organisation et de fonctionnement affichées à l'entrée | BPPH Chapitre 3. § 3.2. |

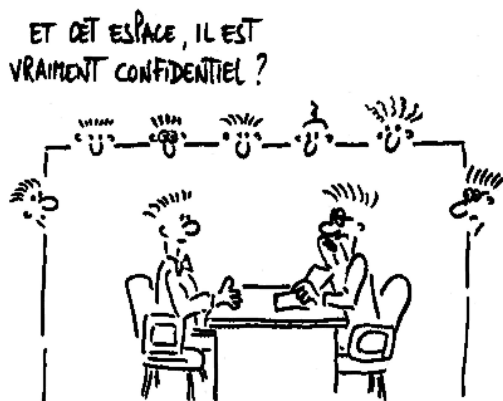
## **Personnels**

| Eléments d'évaluation                                 | Références              |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|
| Formation initiale et continue adaptée et enregistrée | BPPH Chapitre 2. § 2.6. |
| Fiches de poste pour chaque poste de travail          | BPPH Chapitre 2. § 2.3. |
| Effectif nécessaire à l'activité                      | Art. R. 5126-8 CSP      |

## Locaux

☞ Afin de permettre une évaluation optimale, les plans fournis sont précis et cotés. Les flux (public, personnels, matériels) sont décrits à l'aide de flèches.

| Éléments d'évaluation                                                     | Références               |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Spécifiques, adaptés à l'activité et à son volume                         | Art. R. 5126-13          |
| Circulation et nettoyage aisés avec entretien enregistré                  | BPPH Chapitre 3. § 3.2.  |
| Espace de confidentialité garantissant le respect du secret professionnel | BPPH Chapitre 3.3.3.2.2. |
| Pas d'accès du public vers les autres locaux de la PUI                    | BPPH Chapitre 3.3.3.2.2. |
| Protection contre effraction et sécurité du personnel                     | BPPH Chapitre 3.3.3.2.2. |
| Zone d'attente                                                            | BPPH Chapitre 3.3.3.2.2. |
| Sanitaires à proximité                                                    | BPPH Chapitre 3.3.3.2.2. |
| Fléchage clair et lisible                                                 | BPPH Chapitre 3.3.3.2.2. |



## Equipements

| Éléments d'évaluation                                                       | Références               |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Adaptés à l'activité et à son volume                                        | BPPH Chapitre 3. § 3.4.  |
| Conservation des dossiers garantissant le secret professionnel              | BPPH Chapitre 3. § 3.4.  |
| Stockage des médicaments adapté et sécurisé                                 | BPPH Chapitre 3.3.3.2.1. |
| Stockage à basse température adapté avec système de contrôle et de sécurité | BPPH Chapitre 3.3.3.2.1. |
| Système d'information adapté, téléphone, fax                                | BPPH Chapitre 3. § 3.4.  |
| Emballage des médicaments dispensés respectant la confidentialité           | BPPH Chapitre 3.3.3.2.2. |



***Sous-traitance de la réalisation de préparations magistrales et hospitalières, de la reconstitution de spécialités pharmaceutiques ou des contrôles***

***Article R. 5126-9 8° du code de la santé publique***

*Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-1, notamment :*

...

*8° La réalisation de préparations magistrales ou hospitalières, la reconstitution de spécialités pharmaceutiques ... pour le compte d'autres établissements ou de professionnels de santé libéraux, dans les conditions prévues aux cinquième et sixième alinéas de l'article L. 5126-2 et à l'article L. 5126-3.*

...

***Article R. 5126-10 du code de la santé publique***

*Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5126-8, une pharmacie à usage intérieur peut être autorisée à faire assurer :*

*1° Certaines de ses opérations de contrôle par un laboratoire sous-traitant en vertu d'un contrat écrit.*

...

***Article R. 5126-20 du code de la santé publique***

*Lorsque la modification envisagée consiste à assurer tout ou partie des activités mentionnées au 8° de l'article R. 5126-9, le dossier prévu à l'article R. 5126-15 ne comporte que les éléments d'information énumérés audit article permettant d'apprécier la nature et l'importance des besoins du bénéficiaire de la prestation ainsi que des moyens dont dispose, à cet effet, la pharmacie prestataire.*

...

*La Pharmacie à usage intérieur doit disposer de l'autorisation correspondant aux types de préparations réalisées. L'autorisation de sous-traitance est demandée par l'établissement prestataire de service*

*Seul l'avis de l'inspection régionale de la pharmacie est requis. L'autorisation est délivrée au vu de la convention prévue à l'article L. 5126-3*

**Gestion de la qualité**

| Eléments d'évaluation                                                                                                                                          | Références        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Procédures et instructions relatives à toutes les étapes de préparation, de contrôles et de transport rédigées, connues et approuvées par les co-contractants. | BPP Chapitre 5.1. |

|                                                                                                                                                            |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Accès du pharmacien bénéficiaire au système documentaire de l'établissement prestataire                                                                    | BPP Chapitre 5.1. |
| Audits réalisés par le pharmacien auprès du prestataire afin de vérifier qu'un système qualité permet de garantir que les bonnes pratiques sont respectées | BPP Chapitre 5.1. |
| Commandes effectuées par écrit (courrier, télécopie, message électronique...) dans lesquels le donneur d'ordre et le destinataire sont identifiés          | BPP Chapitre 5.1. |

## Organisation – Activités

● La convention de sous-traitance doit être élaborée par les directeurs avec la participation des pharmaciens

| Eléments d'évaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Références                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Convention de sous-traitance signée par les directeurs et les pharmaciens de chacune des parties concernées                                                                                                                                                                                                       | Art. R. 5126-20 CSP<br>BPP Chapitre 5.1. |
| Rôles du prestataire et du bénéficiaire précisés dans la convention pour les préparations, les contrôles ou les modalités de transport                                                                                                                                                                            | Art. R. 5126-20 CSP<br>BPP Chapitre 5.1. |
| Pour les préparations annexe à la convention précisant les formes pharmaceutiques réalisées, les délais de réalisation, l'identification de l'établissement effectuant la libération des lots, les conditions et délais de conservation                                                                           | BPP Chapitre 5.1.                        |
| Pour les contrôles annexe à la convention précisant les délais de réalisation et l'émission d'un certificat d'analyse daté et signé du responsable à l'en-tête de l'établissement réalisant les contrôles                                                                                                         | BPP Chapitre 5.1.                        |
| Pour les modalités de transport annexe à la convention précisant le délai maximal d'acheminement, les conditions particulières et délais de conservation, le nom et l'adresse du prestataire réalisant le transport                                                                                               | BPP Chapitre 5.1.                        |
| Transcription ou enregistrement immédiat de toute réalisation ou délivrance par un pharmacien d'une préparation magistrale avec identification de la personne ou nom de la pharmacie sous-traitante                                                                                                               | BPP Chapitre 5.2.                        |
| Étiquetage des préparations terminées : mise en place par le prestataire d'un étiquetage comportant le numéro de lot de la préparation réalisée et les mentions de l'annexe A                                                                                                                                     | BPP Chapitre 5.2.<br>BPP Annexe A § A.5. |
| En cas de sous-traitance totale des contrôles (matières premières et préparations terminées), connaissance de la formule et les conditions de préparation                                                                                                                                                         | BPP Chapitre 5.3.                        |
| En cas de sous-traitance partielle des contrôles des matières premières, obtention d'un échantillon de chaque contenant de matière première accompagné du certificat d'analyse correspondant du fournisseur et des résultats des contrôles réalisés (spécifications, méthodes d'analyses utilisées et conclusion) | BPP Chapitre 5.3.                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| En cas de sous-traitance partielle des contrôles des préparations terminées, obtention d'un échantillon représentatif de la préparation                                                                                                                             | BPP Chapitre 5.3. |
| En cas de sous-traitance des contrôles des matières premières, émission d'un certificat d'analyse daté et signé par le responsable, avec méthodes d'analyses, spécifications et résultats des contrôles réalisés, conclusion sur la conformité ou la non-conformité | BPP Chapitre 5.3. |
| Emballage adéquat suffisamment solide des préparations terminées destinées à être transportées                                                                                                                                                                      | BPP Chapitre 5.4. |
| Conditions particulières de conservation (sensibilité à la chaleur ou au froid, durée) respectées si requises                                                                                                                                                       | BPP Chapitre 5.4. |
| Transport des préparations terminées dans des conteneurs ou des paquets clos disposant d'un système de fermeture et comportant les noms et adresses de l'expéditeur et du destinataire.                                                                             | BPP Chapitre 5.4. |



## Personnels

| Eléments d'évaluation                        | Références                                |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Effectif adapté à l'activité supplémentaire  | Art. R. 5126-9 CSP<br>Art. R. 5126-20 CSP |
| Fiches de poste pour chaque poste de travail | BPPH Chapitre 2. § 2.3.                   |

## Locaux

| Eléments d'évaluation                                          | Références                                |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Adaptés aux opérations et au volume d'activité supplémentaires | Art. R. 5126-9 CSP<br>Art. R. 5126-20 CSP |

## Equipements

| Eléments d'évaluation                                          | Références                                |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Adaptés aux opérations et au volume d'activité supplémentaires | Art. R. 5126-9 CSP<br>Art. R. 5126-20 CSP |



### *Sous-traitance de la stérilisation de dispositifs médicaux*

#### *Article R. 5126-9 8° du code de la santé publique*

*Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-1, notamment :*

...

*8° La ... stérilisation de dispositifs médicaux pour le compte d'autres établissements ou de professionnels de santé libéraux, dans les conditions prévues aux cinquième et sixième alinéas de l'article L. 5126-2 et à l'article L. 5126-3.*

...

#### *Article R. 5126-20 du code de la santé publique*

*Lorsque la modification envisagée consiste à assurer tout ou partie des activités mentionnées au 8° de l'article R. 5126-9, le dossier prévu à l'article R. 5126-15 ne comporte que les éléments d'information énumérés audit article permettant d'apprécier la nature et l'importance des besoins du bénéficiaire de la prestation ainsi que des moyens dont dispose, à cet effet, la pharmacie prestataire.*

...

*La Pharmacie à usage intérieur doit disposer de l'autorisation correspondant aux types de préparations réalisées. L'autorisation de sous-traitance est demandée par l'établissement prestataire de service*

*Seul l'avis de l'inspection régionale de la pharmacie est requis. L'autorisation est délivrée au vu de la convention prévue à l'article L. 5126-3*

## **Gestion de la qualité**

● Les références citées sont notamment tirées de la ligne directrice particulière n° 1 des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière désignée dans ce chapitre par le terme « BPPH LD1 »

| Eléments d'évaluation                                                                              | Références                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Audits réalisés par le pharmacien auprès de l'établissement prestataire                            | BPPH LD 1<br>Chapitre 17. |
| Accès du pharmacien au système documentaire de l'établissement prestataire                         | BPPH LD 1<br>Chapitre 17. |
| Utilisation des dispositifs médicaux stériles sous-traités après accord du pharmacien bénéficiaire | BPPH LD 1<br>Chapitre 17. |

## Organisation – Activités

● La convention de sous-traitance doit être élaborée par les directeurs avec la participation des pharmaciens

| Eléments d'évaluation                                                                     | Références                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Existence d'une convention de sous-traitance signée par les directeurs et les pharmaciens | BPPH LD 1<br>Chapitre 4. § 4.1 et 4.2.<br>Chapitre 17. |
| Les dispositifs médicaux sont au minimum pré-désinfectés avant le transport               | BPPH LD 1<br>Chapitre 17.                              |
| Rôle de chacune des parties précisé dans la convention                                    | BPPH LD 1<br>Chapitre 17.                              |

## Personnels

| Eléments d'évaluation                        | Références                                                            |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Effectif adapté à l'activité supplémentaire  | Art. R. 5126-9 CSP<br>Art. R. 5126-20 CSP<br>BPPH LD 1<br>Chapitre 2. |
| Fiches de poste pour chaque poste de travail | BPPH Chapitre 2. § 2.3.                                               |

## Locaux

| Eléments d'évaluation                                          | Références                                                            |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Adaptés aux opérations et au volume d'activité supplémentaires | Art. R. 5126-9 CSP<br>Art. R. 5126-20 CSP<br>BPPH LD 1<br>Chapitre 2. |

## Equipements

| Eléments d'évaluation                                          | Références                                                            |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Parc de dispositifs médicaux suffisant                         | BPPH LD 1 Chapitre 2.                                                 |
| Adaptés aux opérations et au volume d'activité supplémentaires | Art. R. 5126-9 CSP<br>Art. R. 5126-20 CSP<br>BPPH LD 1<br>Chapitre 2. |



LES POMPIERS  
SONT HEUREUX  
D'ÊTRE TOMBÉS  
DANS LES PUI

Les arrêtés relatifs aux bonnes pratiques de PUI de SDIS et aux conditions dans lesquelles sont gérés les médicaments, objets et produits détenus et dispensés par les PUI de SDIS, prévus à l'article R.5126-69, vont être publiés prochainement.

### *Pharmacies à usage intérieur des services départementaux d'incendie et de secours*

Les dispositions de l'article R. 5126-8 1° et celles de l'article R. 5126-9 4°, ainsi que les dispositions des articles R. 5126-11 et R. 5126-12 s'appliquent aux pharmacies à usage intérieur des services départementaux d'incendie et de secours pour les produits qu'ils sont autorisés à détenir.

## Gestion de la qualité

Un système documentaire maîtrisé inclut un manuel qualité, des procédures écrites, des instructions et des documents d'enregistrement

| Eléments d'évaluation                                             | Références                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Système d'assurance qualité                                       | BPPH Chapitre 1. § 1.1.2.<br><i>Projet BPPSDIS</i>                     |
| Système documentaire maîtrisé pour toutes les activités réalisées | Art. L. 5126-5 CSP<br>BPPH Chapitre 1. § 1.3.<br><i>Projet BPPSDIS</i> |
| Maîtrise des non-conformités                                      | BPPH Chapitre 1. § 1.4.<br><i>Projet BPPSDIS</i>                       |

## Organisation – Activités

Le temps de travail du pharmacien chargé de la gérance doit correspondre aux horaires de la PUI.

Dans une logique d'unicité de prestations, la PUI du SDIS peut se voir confier des missions complémentaires à celles décrites au 1° de l'article R.5126-8 et au 4° de l'article R.5126-9. Aussi, un descriptif de toutes les missions exercées par la PUI est nécessaire.

| Eléments d'évaluation                                                                               | Références                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Temps de travail du pharmacien assurant la gérance pour missions de la PUI                          | Art. R. 5126-75 CSP                                                              |
| Temps de travail du pharmacien assurant la gérance pour missions complémentaires                    | Art. R. 5126-75 CSP                                                              |
| Présence effective du pharmacien aux horaires d'ouverture de la pharmacie                           | Art. R. 5126-14 CSP                                                              |
| Exercice des missions obligatoires (gestion, approvisionnement, détention, dispensation, contrôles) | Art. L. 5126-5 CSP<br>Art R 5126-8 (1 <sup>er</sup> alinéa)<br>Art R 5126-69 CSP |
| Stérilisation de dispositifs médicaux (activité optionnelle)                                        | Art. R 5126-9 4°                                                                 |
| Organigramme précis                                                                                 | BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br><i>Projet BPPSDIS</i>                                 |
| Fiches de poste pour tous les personnels exerçant au sein ou pour le compte de la P.U.I.            | BPPH Chapitre 2. § 2.3.<br><i>Projet BPPSDIS</i>                                 |

|                                                                                                                                                                                    |                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Activités complémentaires au monopole pharmaceutique dans une logique d'unicité de prestation <i>(elles ne doivent pas compromettre la réalisation des activités obligatoires)</i> |                                                   |
| Sécurisation du circuit des produits de santé assurée à tous les niveaux                                                                                                           | <i>Projet arrêté du circuit ph. dans les SDIS</i> |

## Personnels

### Éléments d'évaluation

### Références

|                                                                         |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Moyens en personnels (nature et nombre) en adéquation avec les missions | Art. R. 5126-8 CSP<br><i>Projet BPPSDIS</i>      |
| Personnels de la pharmacie sous l'autorité technique du pharmacien      | Art. R. 5126-23 CSP                              |
| Procédures relatives à l'hygiène du personnel                           | BPPH Chapitre 2. § 2.4.                          |
| Mesures relatives à la protection du personnel                          | BPPH Chapitre 2. § 2.5.                          |
| Formation initiale et continue adaptée et enregistrée                   | BPPH Chapitre 2. § 2.6.<br><i>Projet BPPSDIS</i> |

Les moyens en personnels (catégories et nombre) doivent être précisés dans la demande au regard des activités de la PUI

L'ensemble des personnels de la pharmacie, quelles soient les catégories professionnelles, doit être sous l'autorité technique du pharmacien assurant la gérance de la PUI

## Locaux

### Éléments d'évaluation

### Références

|                                                                                                                           |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Superficie totale des locaux adaptée aux activités                                                                        | Art R 5126-8 CSP<br>BPPH Chapitre 3. § 3.1.<br><i>Projet BPPSDIS</i>    |
| Pièces ou zones clairement délimitées en fonction de leur usage                                                           | Art R 5126-11 CSP<br><i>Projet BPPSDIS</i>                              |
| Bureau pour le pharmacien chargé de la gérance                                                                            | BPPH Chapitre 3. § 3.1.<br><i>Projet BPPSDIS</i>                        |
| Locaux sécurisés à accès contrôlés                                                                                        | Art. R. 5126-12 CSP<br>BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br><i>Projet BPPSDIS</i> |
| Locaux permettant la conservation des produits de santé dans de bonnes conditions d'hygiène, de température et d'humidité | Art. R. 5126-12 CSP<br>BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br><i>Projet BPPSDIS</i> |
| Conformité des zones de distribution et de délivrance                                                                     | BPPH Chapitre 3. § 3.3.3. et 3.3.3.2.<br><i>Projet BPPSDIS</i>          |
| Entretien des locaux réalisé de façon aisée et régulière                                                                  | BPPH Chapitre 3. § 3.2.<br><i>Projet BPPSDIS</i>                        |

Le périmètre pharmaceutique du SDIS est représenté par la PUI et l'ensemble des centres d'incendie et de secours, répartis sur l'ensemble du territoire départemental.

Des plans précis annexés à la demande d'autorisation sont indispensables pour évaluer l'adaptation des locaux aux activités de la PUI



## Equipements

| Eléments d'évaluation                                                                                                  | Références                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Moyens en équipements suffisant (notamment rangements) pour assurer les missions définies à l'article R. 5126-8 du CSP | Art. R. 5126-8 CSP<br><i>Projet BPPSDIS</i>       |
| Moyens de communication permettant d'assurer les missions d'alerte sanitaire et de vigilance                           | BPPH Chapitre 3. § 3.4.<br><i>Projet BPPSDIS</i>  |
| Moyens pour assurer le suivi individualisé des lots et s'il y a lieu, leur retrait                                     | Art R 5126-8 CSP<br>BPPH<br><i>Projet BPPSDIS</i> |
| Système documentaire relatif au fonctionnement, à la qualification, à l'entretien et à la maintenance des équipements  | BPPH Chapitre 3. § 3.4.                           |
| Possibilité de disposer d'un véhicule permettant le contrôle des dotations décentralisées                              | Art R 5126-8 CSP<br><i>Projet BPPSDIS</i>         |





## **Code de la Santé Publique - Partie Législative**

### ***Première partie : Protection générale de la santé***

#### ***Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé***

##### ***Titre II : Recherches biomédicales***

###### **Article L. 1121-13**

Les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

Ce lieu doit être autorisé, à cet effet, pour une durée déterminée, lorsqu'il s'agit de recherches réalisées en dehors des lieux de soins, ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence. Cette autorisation est accordée par le représentant de l'Etat dans la région ou par le ministre de la défense, si le lieu relève de son autorité.

Cette autorisation, à l'exception de celle donnée à des lieux situés dans un établissement mentionné à l'article L. 5126-1, inclut, le cas échéant, la réalisation par un pharmacien des opérations d'approvisionnement, de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches biomédicales menées dans ce lieu. Ces opérations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5.

### ***Quatrième partie : Professions de santé***

#### ***Livre II : Professions de la pharmacie***

##### ***Titre IV : Professions de préparateur en pharmacie et de préparateur en pharmacie hospitalière.***

###### **Article L. 4241-1**

Les préparateurs en pharmacie sont seuls autorisés à seconder le titulaire de l'officine et les pharmaciens qui l'assistent dans la préparation et la délivrance au public des médicaments destinés à la médecine humaine et à la médecine vétérinaire.

Ils assument leurs tâches sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien. Leur responsabilité pénale demeure engagée.

***Cinquième partie : Produits de santé***

***Livre Ier : Produits pharmaceutiques***

***Titre II : Médicaments à usage humain***

***Chapitre VI : Pharmacies à usage intérieur***

**Article L. 5126-1**

Les établissements de santé et les établissements médico-sociaux dans lesquels sont traités des malades, les syndicats interhospitaliers, les groupements de coopération sanitaire, les hôpitaux des armées, les installations de chirurgie esthétique satisfaisant aux conditions prévues à l'article L. 6322-1 ainsi que les organismes, établissements et services mentionnés aux articles L. 5126-9 et L. 5126-13 peuvent disposer d'une ou plusieurs pharmacies à usage intérieur dans les conditions prévues au présent chapitre.

L'activité des pharmacies à usage intérieur est limitée à l'usage particulier des malades dans les établissements de santé ou médico-sociaux où elles ont été constituées ou qui appartiennent au groupement de coopération sanitaire ou au syndicat interhospitalier, dans les hôpitaux des armées ou dans les installations de chirurgie esthétique.

Toutefois, dans le cadre de recherches biomédicales réalisées sur des produits, substances ou médicaments, la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé peut être autorisée à titre exceptionnel par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à distribuer ces produits, substances ou médicaments à d'autres pharmacies à usage intérieur d'établissement de santé où la recherche est réalisée.

Dans les établissements publics de santé, la ou les pharmacies à usage intérieur autorisées dans les conditions définies à l'article L. 5126-7 sont organisées selon les modalités prévues par le chapitre VI du titre IV du livre Ier de la partie VI du présent code.

**Article L. 5126-2**

Par dérogation aux dispositions du premier alinéa de l'article L. 5126-1, lorsqu'il n'y a pas d'autre source d'approvisionnement possible pour un médicament ou produit déterminé, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation peut autoriser, pour une durée limitée, un établissement public de santé ou un établissement de santé privé participant à l'exécution du service public hospitalier à approvisionner d'autres pharmacies à usage intérieur. Cette autorisation est donnée après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales.

Toutefois, pour un besoin impératif et immédiat, l'approvisionnement peut être effectué sans l'autorisation prévue à l'alinéa précédent, sous réserve d'en informer au plus vite le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation et le directeur régional des affaires sanitaires et sociales.

Exceptionnellement, en cas de nécessité, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation, après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales, peut autoriser, pour une durée limitée, les établissements publics de santé à vendre au détail des médicaments lorsqu'il n'y a pas d'autre source de distribution possible.

En cas d'urgence, les établissements publics de santé sont autorisés à vendre en gros, dans les meilleures conditions financières, des médicaments non disponibles par ailleurs aux organisations à but non lucratif et à vocation humanitaire, agréées par l'autorité administrative, ainsi qu'à l'Etat pour l'exercice de ses missions humanitaires.

Les pharmacies à usage intérieur peuvent délivrer à d'autres établissements mentionnés à l'article L. 5126-1, ainsi qu'à des professionnels de santé libéraux participant à un réseau de santé mentionné au troisième alinéa de l'article L. 6321-1, des préparations magistrales, des préparations hospitalières ainsi que des spécialités pharmaceutiques reconstituées. Un arrêté du ministre chargé de la santé fixe les modalités de facturation de ces préparations et de ces spécialités. Les préparations hospitalières susmentionnées et les spécialités pharmaceutiques reconstituées peuvent être également délivrées par un établissement pharmaceutique créé au sein d'un établissement public de santé en application de l'article L. 5124-9.

Les pharmacies à usage intérieur peuvent assurer tout ou partie de la stérilisation de dispositifs médicaux pour le compte d'un autre établissement ou, dans le cadre des dispositions prévues à l'article L. 3114-6, pour les professionnels de santé et les directeurs de laboratoires de biologie médicale exerçant en dehors des établissements de santé.

Les établissements pharmaceutiques des établissements de santé peuvent, à titre exceptionnel et sous réserve que l'autorisation délivrée en application de l'article L. 5124-9 le précise, confier sous leur responsabilité, par un contrat écrit, la réalisation de préparations hospitalières à un établissement pharmaceutique autorisé pour la fabrication de médicaments. Cette sous-traitance fait l'objet d'un rapport annuel transmis par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique des établissements de santé concernés au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

### **Article L. 5126-3**

Les activités prévues aux cinquième et sixième alinéas de l'article L. 5126-2 sont assurées sur autorisation de l'autorité administrative mentionnée à l'article L. 5126-7, délivrée pour une durée déterminée après avis de l'inspection compétente et au vu d'une convention qui fixe les engagements des parties contractantes.

### **Article L. 5126-4**

Dans l'intérêt de la santé publique, le ministre chargé de la santé arrête, par dérogation aux dispositions de l'article L. 5126-1, la liste des médicaments que certains établissements de santé, disposant d'une pharmacie à usage intérieur, sont autorisés à vendre au public, au détail et dans le respect des conditions prévues aux articles L. 5123-2 à L. 5123-4. Les conditions d'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux stériles sont arrêtées conjointement par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

La part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie au titre des remboursements afférents à ces médicaments est facturée à la caisse désignée en application de l'article L. 174-2 ou L. 174-18 du code de la sécurité sociale.

### **Article L. 5126-5**

La gérance d'une pharmacie à usage intérieur est assurée par un pharmacien. Il est responsable du respect de celles des dispositions ayant trait à l'activité pharmaceutique.

Les pharmaciens exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur doivent exercer personnellement leur profession. Ils peuvent se faire aider par des personnes autorisées au sens du titre IV du livre II de la partie IV ainsi que par d'autres catégories de personnels spécialisés qui sont attachés à la pharmacie à usage intérieur à raison de leurs compétences, pour remplir les missions décrites au présent chapitre. Ces personnes sont placées sous l'autorité technique du pharmacien chargé de la gérance.

Les pharmaciens libéraux exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur peuvent être rémunérés sous forme de vacation.

La pharmacie à usage intérieur est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement où elle est créée et notamment :

- d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles et, le cas échéant, des médicaments expérimentaux tels que définis à l'article L. 5121-1-1 et d'en assurer la qualité ;
- de mener ou de participer à toute action d'information sur ces médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance et à toute action de sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux stériles ;
- de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique.

Ces dispositions s'appliquent à la Pharmacie centrale des armées dans le cadre de préparations nécessaires aux besoins spécifiques des armées en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée citées au 2° et au 4° de l'article L. 5121-1.



Dans les établissements de santé, une commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles participe, par ses avis, à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles ainsi qu'à la lutte contre les affections iatrogènes à l'intérieur de l'établissement. La commission élit son président et son vice-président parmi ses membres médecins et pharmaciens. La composition de cette commission, son organisation et ses règles de fonctionnement sont fixées par voie réglementaire.

Toutefois, dans les établissements publics de santé, cette commission est constituée par la sous-commission créée en vue d'examiner les questions mentionnées au 3° du II de l'article L. 6144-1. Sa composition, son organisation et ses règles de fonctionnement sont fixées par le règlement intérieur de l'établissement.

#### Article L. 5126-6

Lorsque les besoins pharmaceutiques d'un établissement mentionné à l'article L. 5126-1 ne justifient pas l'existence d'une pharmacie, des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 destinés à des soins urgents peuvent, par dérogation aux articles L. 5126-1 et L. 5126-5, être détenus et dispensés sous la responsabilité d'un médecin attaché à l'établissement ou d'un pharmacien ayant passé convention avec l'établissement. Avant la conclusion de ladite convention, l'établissement en communique pour avis le texte à l'autorité administrative et au conseil de l'ordre des pharmaciens.

Tout renouvellement de la convention donne lieu aux mêmes formalités.

La convention détermine les conditions dans lesquelles est assuré l'approvisionnement de l'établissement.

#### Article L. 5126-6-1

Les établissements mentionnés au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles qui ne disposent pas de pharmacies à usage intérieur ou qui ne sont pas membres d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur concluent, avec un ou plusieurs pharmaciens titulaires d'officine, une ou des conventions relatives à la fourniture en médicaments des personnes hébergées en leur sein.

Ces conventions précisent les conditions destinées à garantir la qualité et la sécurité de la dispensation pharmaceutique ainsi que le bon usage des médicaments en lien avec le médecin coordonnateur mentionné au V de l'article L. 313-12 du même code. Elles sont transmises par les établissements à l'autorité administrative compétente ainsi qu'à la caisse primaire d'assurance maladie dont ils relèvent et par les pharmaciens au conseil compétent de l'ordre. Les personnes hébergées ou leurs représentants légaux conservent la faculté de demander que leur approvisionnement soit assuré par un pharmacien de leur choix.

Les conventions doivent reprendre les obligations figurant dans une convention type définie par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

#### Article L. 5126-7

La création, le transfert ou la suppression d'une pharmacie à usage intérieur est subordonné à l'octroi d'une autorisation délivrée par le représentant de l'Etat dans le département ou, pour les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les syndicats interhospitaliers et les établissements mentionnés à l'article L. 5126-9, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation après avis des instances compétentes de l'ordre national des pharmaciens et du directeur régional des affaires sanitaires et sociales.

Toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation préalable.

Pour les hôpitaux des armées, les autorisations mentionnées au présent article sont délivrées par le ministre de la défense, après avis du ministre chargé de la santé.

#### **Article L. 5126-9**

Les établissements pénitentiaires dans lesquels le service public hospitalier n'assure pas les soins peuvent, pour les besoins des personnes détenues, bénéficier de l'autorisation prévue à l'article L. 5126-7.

Les personnes détenues dans les autres établissements pénitentiaires et les personnes retenues en application de l'article 35 bis de l'ordonnance n° 45-2658 du 2 novembre 1945 relative aux conditions d'entrée et de séjour des étrangers en France bénéficient des services de pharmacies à usage intérieur des établissements de santé qui assurent les missions de service public mentionnées à l'article L. 6112-1.

#### **Article L. 5126-10**

En cas d'infraction aux dispositions du présent livre et du livre II de la partie IV du présent code ou à celles prises pour son application, l'autorisation mentionnée à l'article L. 5126-7 peut être, après mise en demeure, soit suspendue, soit retirée par le représentant de l'Etat dans le département ou, pour les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les syndicats interhospitaliers et les établissements mentionnés à l'article L. 5126-9, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation après avis des instances compétentes de l'ordre national des pharmaciens et du directeur régional des affaires sanitaires et sociales. En cas de danger immédiat pour la santé publique, le représentant de l'Etat dans le département ou, pour les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les syndicats interhospitaliers et les établissements mentionnés à l'article L. 5126-9, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation peut suspendre l'autorisation pour une période maximale de trois mois.

#### **Article L. 5126-11**

Le pharmacien assurant la gérance d'une pharmacie d'un établissement de santé ou d'un établissement médico-social dans lequel sont traités des malades doit être préalablement informé par les promoteurs de recherches biomédicales envisagées sur des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ou sur des dispositifs médicaux stériles ou sur des préparations hospitalières.

Ceux-ci sont détenus et dispensés par le ou les pharmaciens de l'établissement.

Par ailleurs, les pharmaciens des établissements de santé sont autorisés, le cas échéant, à réaliser, selon la pharmacopée, les préparations rendues nécessaires par ces recherches biomédicales.

#### **Article L. 5126-12**

Le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur d'un service de dialyse à domicile ou d'un établissement pénitentiaire doit préalablement être informé par les promoteurs de recherches biomédicales envisagées sur des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 4211-1. Ceux-ci sont détenus ou dispensés par le ou les pharmaciens du service ou de l'établissement.

#### **Article L. 5126-13**

Les services départementaux d'incendie et de secours peuvent bénéficier de l'autorisation prévue à l'article L. 5126-7, en vue de dispenser des médicaments, objets ou produits nécessaires aux malades ou blessés auxquels ils donnent des secours.

#### **Article L. 5126-14**

Les conditions d'application du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

- 1° Les modalités d'octroi, de suspension ou de retrait de l'autorisation mentionnée à l'article L. 5126-7 ;
- 2° Les conditions d'installation et de fonctionnement des pharmacies à usage intérieur ;
- 3° Les conditions de la gérance de ces pharmacies ;
- 4° Les conditions d'exercice et de remplacement de leurs pharmaciens ;

5° Les critères selon lesquels sont arrêtés la liste des médicaments définie à l'article L. 5126-4, leur prix de cession, ainsi que le choix des établissements autorisés, par le même article, à vendre lesdits médicaments au public ;

6° Les conditions dans lesquelles les pharmacies à usage intérieur sont inspectées.

### ***Titre III : Autres produits et substances pharmaceutiques réglementés***

### ***Chapitre VII : Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales***

#### **Article L. 5137-1**

On entend par aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales les aliments destinés à une alimentation particulière qui sont spécialement traités ou formulés pour répondre aux besoins nutritionnels des patients. Ils sont destinés à constituer l'alimentation exclusive ou partielle des patients dont les capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des aliments ordinaires ou de certains de leurs ingrédients ou métabolites sont diminuées, limitées ou perturbées, ou dont l'état de santé appelle d'autres besoins nutritionnels particuliers qui ne peuvent être satisfaits par une modification du régime alimentaire normal ou par un régime constitué d'aliments destinés à une alimentation particulière ou par une combinaison des deux.

Ils ne peuvent être utilisés que sous contrôle médical.

#### **Article L. 5137-2**

Sont soumis à prescription médicale obligatoire les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales qui répondent :

1° Aux besoins nutritionnels particuliers de personnes atteintes d'une des maladies nécessitant ce type d'apport et figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé ;

2° A des caractéristiques déterminées par le même arrêté.

Ils ne peuvent être délivrés au détail que par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, les officines de pharmacie, ainsi que par des personnes morales agréées par l'autorité administrative. La demande d'agrément est accompagnée d'un dossier dont le contenu est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé. En cas de méconnaissance des dispositions législatives ou réglementaires applicables, l'agrément peut être suspendu ou retiré. La fourniture et la délivrance de ces produits doivent être conformes aux bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé.

#### **Article L. 5137-3**

Les règles relatives à la composition et à la présentation des produits mentionnés à l'article L. 5137-1 sont fixées par décret, pris en application de l'article L. 214-1 du code de la consommation.





***Sixième partie : Etablissements et services de santé***

***Livre Ier : Etablissements de santé***

***Titre Ier : Organisation des activités des établissements de santé***

***Chapitre Ier : Missions des établissements de santé***

**Article L. 6111-1**

Les établissements de santé, publics et privés, assurent les examens de diagnostic, la surveillance et le traitement des malades, des blessés et des femmes enceintes en tenant compte des aspects psychologiques du patient.

Ils participent à des actions de santé publique et notamment à toutes actions médico-sociales coordonnées et à des actions d'éducation pour la santé et de prévention.

Ils participent à la mise en oeuvre du dispositif de vigilance destiné à garantir la sécurité sanitaire, notamment des produits mentionnés à l'article L. 5311-1, et organisent en leur sein la lutte contre les infections nosocomiales et les affections iatrogènes dans les conditions prévues par voie réglementaire.

Ils mènent, en leur sein, une réflexion sur les questions éthiques posées par l'accueil et la prise en charge médicale.

Les établissements de santé mettent en place un système permettant d'assurer la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux répondant à des conditions définies par voie réglementaire.



## Code de la Santé Publique - Partie Réglementaire

### *Première partie : Protection générale de la santé*

#### *Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé*

#### *Titre II : Recherches biomédicales*

##### **Article R. 1121-11**

La délivrance de l'autorisation de lieu prévue au deuxième alinéa de l'article L. 1121-13 est subordonnée au respect des conditions suivantes :

1° La possibilité d'assurer en cas d'urgence à la personne en cause une prise en charge immédiate par un service de soins approprié ;

2° Le cas échéant, un nombre de lits en rapport avec les activités prévues ;

3° Une organisation permettant d'assurer la conservation et la confidentialité des données et des informations relatives aux recherches et aux personnes qui s'y prêtent et, le cas échéant :

- a) De recueillir et de conserver des échantillons biologiques ;
- b) D'entreposer, dans des conditions appropriées de conservation, les produits utilisés au cours de la recherche ;
- c) D'assurer la maintenance des équipements et dispositifs médicaux expérimentés ;
- d) En cas de préparation d'aliments, de disposer de locaux séparés réservés à cet effet ;

4° Les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans ces lieux de recherches précisées, en tant que de besoin, par arrêté du ministre chargé de la santé ;

5° La mise en place d'un système d'assurance de la qualité ;

6° Lorsque l'autorisation inclut les opérations prévues au troisième alinéa de l'article L. 1121-13, le lieu dispose :

- a) D'un pharmacien justifiant d'une expérience pratique d'au moins un an en matière de conditionnement et d'étiquetage de médicaments expérimentaux ;
- b) De locaux, de moyens en équipements et personnels adaptés aux activités d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage des médicaments expérimentaux ainsi que des opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches biomédicales menées dans ces lieux.

Dans le cas de recherches pratiquées en ambulatoire, des dispositions sont prévues pour assurer les mêmes garanties de sécurité.

Lorsque la recherche porte sur des personnes malades dont l'état de santé nécessite une hospitalisation, la recherche ne peut avoir lieu en dehors d'un établissement de santé.

***Cinquième partie : Produits de santé***

***Livre Ier : Produits pharmaceutiques***

***Titre II : Médicaments à usage humain***

***Chapitre IV : Fabrication et distribution en gros***

**Section 4 : Fabrication et importation**

**Sous-section 2 : Fabrication et importation de médicaments expérimentaux**

**Article R. 5124-57-1**

Par dérogation aux dispositions de la première sous-section, les dispositions de la présente sous-section s'appliquent à la fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux.

**Article R. 5124-57-2**

Le fabricant ou l'importateur de médicaments expérimentaux s'assure que toutes les opérations de fabrication sont réalisées conformément à l'information donnée par le promoteur dans le dossier de demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 et acceptée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Les méthodes de fabrication d'un médicament sont révisées régulièrement par le fabricant au regard des progrès scientifiques et techniques et de la mise au point du médicament expérimental.

**Article R. 5124-57-3**

Lorsque des lots de médicaments expérimentaux proviennent d'un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen et sont fabriqués ou importés conformément aux exigences de la directive 2003/94/CE et par un établissement autorisé au titre de l'article 13-1 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001, les certificats de libération des lots signés par la personne qualifiée prévue à l'article 13-2 de la même directive, détenus par cet établissement qui assure le suivi de ces lots pour la France, sont reconnus par les autorités françaises. Une copie des certificats de libération des lots accompagne les médicaments expérimentaux.

**Article R. 5124-57-4**

L'établissement pharmaceutique importateur s'assure que les médicaments expérimentaux qu'il importe ont été soumis à des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles que prévoit l'article L. 5121-5 lorsqu'ils sont importés :

- a) D'un Etat non membre de la Communauté européenne et non partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;
- b) Ou d'un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen lorsqu'ils ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre de l'article 13.1 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001.

Dans le cas de médicaments de référence bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen, lorsque la documentation attestant que chaque lot de fabrication a été fabriqué selon des normes au moins équivalentes à celles que prévoit l'article L. 5121-5 ne peut être obtenue par l'importateur, une justification du recours à ce médicament et une présentation des éléments pris en compte pour la libération du médicament sont fournies dans la demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8. L'établissement pharmaceutique importateur s'assure que chaque lot de ces médicaments a fait l'objet des analyses, essais ou vérifications nécessaires pour assurer sa qualité.

L'importateur de médicaments expérimentaux s'assure que ceux-ci ont été fabriqués par un fabricant autorisé ou, le cas échéant, notifié aux autorités compétentes de l'Etat dans lequel le fabricant est installé, et accepté par elles à cette fin.

Dans le cas où le contrôle analytique des médicaments expérimentaux importés n'est pas réalisé en France ou dans la Communauté européenne ou dans l'Espace économique européen, un justificatif est apporté par le promoteur dans la demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8.

Les éléments à prendre en compte lors de l'évaluation des produits en vue de la libération des lots sont décrits dans les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5.

#### **Article R. 5124-57-5**

Dans le cas où les fabricants et importateurs de médicaments expérimentaux confient certaines opérations de contrôle de qualité à un laboratoire conformément à l'article R. 5124-47 (2°), le promoteur de la recherche biomédicale veille à ce que ce laboratoire respecte les éléments relatifs aux médicaments expérimentaux de la demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 acceptée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

#### **Article R. 5124-57-6**

Pour les médicaments expérimentaux, les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique qui en assure la fabrication, pendant au moins cinq ans après la fin de l'essai ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé.

Les établissements assurant l'importation de médicaments expérimentaux dans les conditions mentionnées aux articles R. 5124-57-3 et R. 5124-57-4 détiennent ces documents et les conservent pendant les mêmes délais.

Lorsque les essais aboutissent à la commercialisation du médicament, les renseignements relatifs aux médicaments expérimentaux sont conservés par le promoteur ou un autre propriétaire des données aussi longtemps que le médicament est autorisé.

### ***Chapitre VI : Pharmacies à usage intérieur***

#### ***Section 1 : Pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, des hôpitaux des armées, des établissements de chirurgie esthétique, des établissements médico-sociaux, des syndicats interhospitaliers, des groupements de coopération sanitaire et des établissements pénitentiaires***

##### **Sous-section 1 : Dispositions générales**

#### **Article R. 5126-1**

Pour l'application de l'article L. 5126-1, sont considérés comme établissements médico-sociaux recevant des malades :

- 1° Les établissements assurant l'hébergement de personnes âgées dans les conditions prévues au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ;
- 2° Les établissements assurant l'hébergement des personnes handicapées mineures ou adultes mentionnés aux 2° et 7° du même article.

#### **Article R. 5126-2**

Il ne peut être autorisé qu'une pharmacie à usage intérieur par site géographique d'implantation d'un établissement de santé, de chirurgie esthétique ou médico-social, d'un hôpital des armées ou des établissements membres d'un syndicat interhospitalier ou d'un groupement de coopération sanitaire. On entend par site géographique tout lieu où sont installées des structures habilitées à assurer des soins et non traversé par une voie publique.

Une pharmacie à usage intérieur peut disposer de locaux implantés sur plusieurs emplacements distincts situés dans un ou plusieurs sites géographiques.

#### **Article R. 5126-3**

Une pharmacie à usage intérieur peut desservir plusieurs sites géographiques relevant d'un même gestionnaire public ou privé à condition que la dispensation des médicaments, produits ou objets

mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles dans les structures habilitées à assurer les soins dans chaque site puisse être assurée au minimum une fois par jour et dans des délais permettant de répondre aux demandes urgentes, dans les conditions fixées par les arrêtés du ministre chargé de la santé prévus aux articles R. 5126-14 et R. 5132-42.

#### **Article R. 5126-4**

Les pharmacies à usage intérieur des syndicats interhospitaliers ou des groupements de coopération sanitaire desservent les différents sites géographiques des établissements membres, dans les conditions prévues à l'article R. 5126-3.

#### **Article R. 5126-5**

Par dérogation aux articles R. 5126-2 et R. 5126-3, il peut être implanté une pharmacie à usage intérieur en tout lieu dépendant d'un établissement, d'un groupement ou d'un syndicat mentionné à l'article R. 5126-2 en vue, exclusivement :

- 1° D'approvisionner les autres pharmacies à usage intérieur de cet établissement ou des membres de ce syndicat ou groupement ;
- 2° D'assurer la stérilisation des dispositifs médicaux ;
- 3° De vendre au public des médicaments et des dispositifs médicaux stériles dans les conditions prévues à l'article L. 5126-4 ;
- 4° D'effectuer la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 5121-1, aux articles L. 4211-1 et L. 5137-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles à des patients pris en charge par :

- a) Des structures d'hospitalisation à domicile mentionnées au 3° de l'article R. 6121-4 ;
- b) Des unités de dialyse à domicile mentionnées au 4° de l'article R. 6123-54.

Le fonctionnement de la pharmacie assurant une ou plusieurs des missions mentionnées aux 1° et 2° ci-dessus permet aux pharmacies à usage intérieur qu'elle approvisionne de respecter les conditions de dispensation prévues à l'article R. 5126-3.

Dans les pharmacies qui desservent les unités mentionnées au 4°, l'organisation de la dispensation doit permettre d'assurer les besoins quotidiens des patients pris en charge dans des délais permettant de répondre aux demandes urgentes.

#### **Article R. 5126-6**

Pour l'application des articles R. 5126-2 et R. 5126-3, l'établissement pénitentiaire ou le centre de rétention administrative constitue un site géographique de l'établissement de santé qui y assure les missions du service public hospitalier.

Dans les établissements pénitentiaires ou les locaux de rétention administrative qui ne peuvent être desservis quotidiennement par la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé désigné pour y assurer les missions du service public hospitalier, l'établissement de santé implante une pharmacie à usage intérieur. Cette pharmacie doit être située en dehors des locaux de détention ou des locaux de rétention administrative.

#### **Article R. 5126-7**

Une pharmacie à usage intérieur est implantée dans les établissements pénitentiaires dans lesquels le service public hospitalier n'assure pas les soins.

### **Sous-section 2 : Installation et fonctionnement**

#### **Article R. 5126-8**

Les pharmacies à usage intérieur disposent de locaux, de moyens en personnel, de moyens en équipements et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble des missions suivantes :

- 1° La gestion, l'approvisionnement, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles ;
- 2° La réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ;
- 3° La division des produits officinaux.

Les unités de dialyse à domicile et les unités d'autodialyse mentionnées à l'article R. 6123-54 ne peuvent détenir et dispenser que des médicaments, produits ou objets ainsi que des dispositifs médicaux stériles directement liés à la dialyse.

#### **Article R. 5126-9**

Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-1, notamment :

- 1° La réalisation des préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ;
- 2° La réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales mentionnées à l'article L. 5126-11, y compris la préparation des médicaments expérimentaux mentionnée à l'article L. 5126-5 ;
- 3° La délivrance des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales mentionnés à l'article L. 5137-1 ;
- 4° La stérilisation des dispositifs médicaux dans les conditions prévues par le décret mentionné à l'article L. 6111-1 ;
- 5° La préparation des médicaments radiopharmaceutiques ;
- 6° L'importation de médicaments expérimentaux.

Pour la préparation et l'importation des médicaments expérimentaux mentionnées au 2° et au 6°, les pharmacies à usage intérieur sont soumises aux dispositions des articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6.

- 7° La vente de médicaments au public dans les conditions prévues à l'article L. 5126-4 ;
- 8° La réalisation de préparations magistrales ou hospitalières, la reconstitution de spécialités pharmaceutiques ainsi que la stérilisation de dispositifs médicaux pour le compte d'autres établissements ou de professionnels de santé libéraux, dans les conditions prévues aux cinquième et sixième alinéas de l'article L. 5126-2 et à l'article L. 5126-3.

L'activité prévue au 7° est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, à l'exception de celles exclusivement dédiées à des structures d'hospitalisation à domicile, à des unités de dialyse à domicile ou à des unités d'autodialyse.

Les dispositions des articles L. 5126-4 et L. 5126-11 sont applicables aux hôpitaux des armées ainsi qu'aux syndicats interhospitaliers et aux groupements de coopération sanitaire gérant des pharmacies à usage intérieur.

#### **Article R. 5126-10**

Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5126-8, une pharmacie à usage intérieur peut être autorisée à faire assurer :

- 1° Certaines de ses opérations de contrôle par un laboratoire sous-traitant en vertu d'un contrat écrit. Dans ce cas, le pharmacien chargé de la gérance s'assure que le laboratoire sous-traitant possède la compétence et les moyens suffisants nécessaires à l'exécution des prestations ; il justifie du recours à la sous-traitance auprès de l'inspection régionale de la pharmacie ou, si la prestation est demandée par la pharmacie d'un hôpital des armées, auprès de l'inspection technique des services pharmaceutiques des armées. Lorsque le laboratoire sous-traitant fait partie d'un établissement pharmaceutique de fabrication, l'activité de sous-traitance est autorisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;

2° Tout ou partie de ses préparations magistrales, par une pharmacie à usage intérieur relevant d'un autre gestionnaire dans les conditions prévues au cinquième alinéa de l'article L. 5126-2 et à l'article L. 5126-3 ;

3° Tout ou partie de ses préparations magistrales stériles, par d'autres pharmacies relevant du même gestionnaire ; si la pharmacie délégante dessert exclusivement des structures d'hospitalisation à domicile, des unités de dialyse à domicile ou des unités d'autodialyse, cette autorisation peut lui être accordée pour la totalité des préparations magistrales ainsi que pour la division des produits officinaux ;

4° La délivrance de gaz à usage médical destinés à des patients hospitalisés à domicile, par les personnes morales mentionnées à l'article L. 4211-5.

A titre exceptionnel et si elle n'est plus provisoirement à même d'assurer une ou plusieurs de ses activités, une pharmacie à usage intérieur peut en confier la réalisation à d'autres pharmacies à usage intérieur du même établissement ou du syndicat interhospitalier ou du groupement de coopération sanitaire dont est membre l'établissement où elle est implantée. L'autorité administrative compétente en vertu de l'article R. 5126-16 ou de l'article R. 5126-16-1 est immédiatement tenue informée de l'adoption d'une telle organisation ainsi que de la durée prévisionnelle de sa mise en oeuvre.

#### **Article R. 5126-11**

La conception, la superficie, l'aménagement et l'agencement des locaux de la pharmacie à usage intérieur sont adaptés aux activités dont est chargée cette pharmacie.

Ces locaux sont d'accès aisé pour faciliter la livraison et la réception des produits ainsi que leur bonne conservation.

La pharmacie dispose d'un local permettant d'assurer l'isolement des médicaments et autres produits lorsque leur livraison a lieu exceptionnellement en dehors de ses heures d'ouverture.

L'aménagement et l'équipement de la pharmacie permettent une délivrance rapide et aisée aux structures desservies.

#### **Article R. 5126-12**

Les locaux sont installés et équipés de façon à assurer la bonne conservation, le suivi et, s'il y a lieu, le retrait des médicaments, produits ou objets mentionnés au 4° de l'article L. 5121-1, aux articles L. 4211-1 et L. 5137-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles détenus à la pharmacie, de même que leur sécurité et celle du personnel concerné.

#### **Article R. 5126-13**

Si l'établissement est amené à délivrer des médicaments ou produits au public en application du troisième alinéa de l'article L. 5126-2 ou des articles L. 5126-4 ou L. 6112-6, les locaux de la pharmacie à usage intérieur comportent un aménagement permettant de respecter la confidentialité et d'assurer la sécurité du personnel concerné.

#### **Article R. 5126-14**

Les pharmacies à usage intérieur ne peuvent fonctionner sur chacun de leurs sites d'implantation qu'en présence du pharmacien chargé de la gérance ou de son remplaçant ou d'un pharmacien adjoint mentionné à l'article R. 5125-34 exerçant dans cette pharmacie.

Elles fonctionnent en outre conformément aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière dont les principes sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé.

Les conditions dans lesquelles les médicaments, produits ou objets mentionnés aux articles L. 5121-1, L. 5126-5 et L. 5137-1, autres que ceux concernés par l'arrêté prévu à l'article R. 5132-42, sont détenus, prescrits et dispensés sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé. Cet arrêté fixe en outre les conditions de détention et de dispensation des médicaments, produits, objets, dispositifs médicaux stériles mentionnés aux articles L. 5126-11 et L. 5126-12.



Les arrêtés prévus au présent article fixent, le cas échéant, des dispositions particulières aux pharmacies desservant des structures d'hospitalisation à domicile ou des unités de dialyse à domicile.

### **Sous-section 3 : Autorisation de création ou de transfert**

#### **Article R. 5126-15**

La demande tendant à obtenir l'autorisation prévue à l'article L. 5126-7 de création d'une pharmacie à usage intérieur ou de transfert d'un site géographique à un autre est présentée par la personne physique titulaire de l'autorisation d'exploiter l'établissement ou par le représentant légal de la personne morale intéressée.

Elle est adressée, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, à l'autorité administrative compétente mentionnée à l'article R. 5126-16.

La demande est accompagnée d'un dossier comportant, selon la catégorie d'établissement, les renseignements suivants :

- 1° Le nombre de patients devant être pris en charge quotidiennement par la pharmacie, répartis par activité ou discipline en précisant leurs localisations respectives ;
- 2° L'énumération des activités envisagées ;
- 3° Les effectifs de pharmaciens, prévus pour l'exercice des missions de la pharmacie ainsi que leur temps de présence exprimé en demi-journées hebdomadaires ;
- 4° Pour les établissements de santé, la copie du contrat d'objectifs et de moyens prévu à l'article L. 6114-1 ;
- 5° Le ou les sites d'implantation de la pharmacie, le ou les emplacements de ses locaux sur chacun d'eux et, le cas échéant, le ou les autres sites géographiques dont la desserte est prévue ainsi que la zone géographique d'intervention des structures d'hospitalisation à domicile ou des unités de dialyse à domicile desservies par la pharmacie ;
- 6° Un plan détaillé et coté des locaux et les informations relatives aux éléments mentionnés aux articles R. 5126-8 à R. 5126-14 ;
- 7° Les modalités envisagées pour la dispensation ou le retrait éventuel des médicaments et des produits ou objets mentionnés aux articles L. 4211-1 et L. 5137-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles, sur le ou les sites desservis par la pharmacie ainsi qu'au domicile des patients pris en charge par une structure d'hospitalisation à domicile ou une unité de dialyse à domicile ;
- 8° Lorsque la pharmacie a notamment pour rôle d'approvisionner d'autres pharmacies à usage intérieur en application de l'article R. 5126-5, tout renseignement concernant ces pharmacies à usage intérieur pour ce qui est de leur localisation et de leur activité, ainsi que les modalités de leur approvisionnement ;
- 9° En outre, pour les syndicats interhospitaliers et les groupements de coopération sanitaire, l'arrêté ou l'acte d'approbation respectivement prévus aux articles L. 6132-2 et L. 6133-3 permettant de vérifier qu'une telle demande est conforme à l'objet du syndicat ou du groupement ;
- 10° Lorsque la pharmacie d'un établissement de santé ou de chirurgie esthétique, d'un syndicat interhospitalier ou d'un groupement de coopération sanitaire a notamment pour rôle d'assurer la stérilisation des dispositifs médicaux, un document attestant de l'adoption du système prévu à l'article L. 6111-1 ;
- 11° Lorsque l'autorisation est sollicitée en application de l'article L. 5126-3, la convention fixant les engagements des parties, mentionnée au même article.
- 12° Lorsque l'autorisation est sollicitée par une unité de dialyse à domicile ou une unité d'autodialyse, le dossier précise également les différentes catégories de médicaments, produits, objets et dispositifs médicaux dispensés.

#### **Article R. 5126-16**

L'autorisation de création ou de transfert est délivrée par le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation de la région du lieu d'implantation prévu, pour les établissements de santé, les

groupements de coopération sanitaire, les syndicats interhospitaliers ainsi que les établissements pénitentiaires, et par le préfet du département du lieu d'implantation prévu, pour les établissements médico-sociaux mentionnés à l'article R. 5126-1 et les établissements de chirurgie esthétique. Le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation ou le préfet prennent leur décision après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales et, selon le cas, de la section E ou H de l'ordre national des pharmaciens. Si l'ordre national des pharmaciens n'a pas donné son avis dans un délai de trois mois à compter de la date de signature de l'accusé de réception du dossier par l'ordre, l'autorité administrative compétente peut statuer.

L'autorisation mentionne :

- 1° Le ou les sites d'implantation de la pharmacie et le ou les emplacements de ses locaux ;
- 2° Les activités assurées sur chacun des sites d'implantation ainsi que, le cas échéant :
  - a) Le ou les autres sites géographiques desservis ;
  - b) La zone géographique d'intervention des structures d'hospitalisation à domicile ou des unités de dialyse à domicile ;
  - c) Les établissements ou professionnels de santé bénéficiaires des prestations assurées en vertu du 8° de l'article R. 5126-9 ;
  - d) Les dérogations accordées en vertu des 1° à 4° de l'article R. 5126-10 ainsi que les conditions dans lesquelles les activités considérées sont assurées ;
- 3° Le temps de présence du pharmacien chargé de la gérance, exprimé en demi-journées hebdomadaires.

Cette autorisation peut n'être accordée que pour certains des sites géographiques à desservir mentionnés dans la demande ou pour certaines des activités sollicitées au titre de l'article R. 5126-9.

Pour la réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation des médicaments expérimentaux et pour l'importation de médicaments expérimentaux, l'autorisation précise la forme pharmaceutique ou, à défaut, la nature des produits et, dans le cas de la préparation, les opérations réalisées. Pour la réalisation des préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques, cette autorisation précise la forme pharmaceutique des préparations hospitalières. Le contenu de cette autorisation est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé.

Une copie de cette autorisation est adressée au directeur régional des affaires sanitaires et sociales.

En outre, elle est adressée au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé lorsque la pharmacie à usage intérieur est autorisée à réaliser des activités mentionnées à l'article R. 5126-9, à l'exception de celles mentionnées à ses 3° et 7°.

#### **Article R. 5126-16-1**

Dans les hôpitaux des armées, l'autorisation de création d'une pharmacie à usage intérieur ou de transfert d'un site géographique à un autre est délivrée par le ministre de la défense.

Préalablement à cette décision, le ministre de la défense transmet, pour avis, au ministre chargé de la santé un dossier comportant les informations mentionnées à l'article R. 5126-15.

L'autorisation comporte les mentions prévues à l'article R. 5126-16.

Une copie de cette autorisation est transmise au ministre chargé de la santé et, dans le cas prévu au dernier alinéa de l'article R. 5126-16, au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

#### **Article R. 5126-17**

Le silence gardé par le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation ou par le préfet, à l'expiration d'un délai de quatre mois à compter de la date de réception de la demande tendant à obtenir l'autorisation mentionnée à l'article L. 5126-7, vaut autorisation tacite pour les activités qui font l'objet de la demande.

Le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation ou le préfet peut requérir du demandeur les informations complémentaires nécessaires à l'instruction de la demande. Le délai prévu au premier alinéa est alors suspendu jusqu'à réception de ces informations.

### **Article R. 5126-18**

La pharmacie, dont la création ou le transfert a été autorisé, fonctionne effectivement au plus tard à l'issue d'un délai d'un an qui court à compter du jour où l'autorisation a été notifiée ou est réputée acquise.

Si la pharmacie ne fonctionne pas à l'issue de ce délai, l'autorisation devient caduque. Toutefois, sur justification produite avant l'expiration de ce délai, celui-ci peut être prorogé par décision de l'autorité administrative compétente.

### **Article R. 5126-19**

La modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale est autorisée dans les mêmes conditions que celles prévues aux articles R. 5126-15 à R. 5126-17. Toutefois, parmi les renseignements énumérés à l'article R. 5126-15, seules doivent être transmises les informations permettant au directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation ou au préfet ainsi que, dans la procédure prévue à l'article R. 5126-16-1, au ministre chargé de la santé, d'apprécier la nature et l'importance de la modification.

### **Article R. 5126-20**

Lorsque la modification envisagée consiste à assurer tout ou partie des activités mentionnées au 8° de l'article R. 5126-9, le dossier prévu à l'article R. 5126-15 ne comporte que les éléments d'information énumérés audit article permettant d'apprécier la nature et l'importance des besoins du bénéficiaire de la prestation ainsi que des moyens dont dispose, à cet effet, la pharmacie prestataire.

L'autorisation est délivrée au vu de la convention prévue à l'article L. 5126-3, après avis de l'inspection régionale de la pharmacie ou de l'inspection technique des services pharmaceutiques des armées si la prestation est assurée par la pharmacie d'un hôpital des armées.

Lorsque le prestataire et le bénéficiaire ne relèvent pas d'une même autorité administrative, l'autorisation est délivrée après avis de l'autorité compétente à l'égard du bénéficiaire en vertu de l'article R. 5126-16 ou de l'article R. 5126-16-1.

L'autorisation est accordée pour une durée maximale de cinq ans. Elle est renouvelable dans les conditions prévues pour son attribution initiale.

La prestation doit être assurée dans des conditions permettant aux établissements bénéficiaires de satisfaire aux exigences de dispensation prévues à l'article R. 5126-3 et aux professionnels de santé de répondre aux besoins de leurs patients, y compris en urgence.

Lorsque les préparations et reconstitutions sont réalisées à partir de spécialités pharmaceutiques classées dans les catégories définies aux 1° à 5° de l'article R. 5121-77, l'autorisation ne peut être accordée que si la qualité des bénéficiaires et les clauses de la convention prévue à l'article L. 5126-3 garantissent que les prestations seront fournies dans les conditions respectivement définies par les articles R. 5121-83, R. 5121-85, R. 5121-88, R. 5121-91 et R. 5121-94.

### **Article R. 5126-21**

Les dispositions des deux premiers alinéas de l'article R. 5126-15 et celles des articles R. 5126-16 et R. 5126-17 sont applicables aux demandes de suppression de pharmacie à usage intérieur. Ces demandes comportent tout élément établissant que l'existence d'une pharmacie à usage intérieur n'est plus justifiée et, s'il y a lieu, précisent les moyens envisagés pour satisfaire les besoins pharmaceutiques subsistants.

Le ministre chargé de la défense autorise la suppression des pharmacies à usage intérieur des hôpitaux des armées dans les conditions prévues à l'article R. 5126-16-1.

### **Article R. 5126-22**

Pour l'application de l'article L. 5126-10, la suspension, sauf en cas de danger immédiat pour la santé publique, ou le retrait de l'autorisation ne peut intervenir que lorsque l'autorité administrative compétente en vertu de l'article R. 5126-16 a informé, selon le cas, la personne physique titulaire de l'autorisation d'exploiter l'établissement ou le représentant légal de la personne morale intéressée de la nature des infractions constatées et l'a mis en demeure de les faire

cesser dans un délai déterminé. L'autorité administrative compétente adresse une copie de la mise en demeure au pharmacien chargé de la gérance. Le retrait ou la suspension de l'autorisation est motivé. Ces décisions peuvent ne concerner qu'une partie des éléments de l'autorisation.

Dans tous les cas, l'autorité administrative compétente en vertu de l'article R. 5126-16 adresse copie des décisions au directeur régional des affaires sanitaires et sociales.

#### **Sous-section 4 : Pharmaciens assurant la gérance**

***Paragraphe 1 : Etablissements publics de santé, établissements médico-sociaux publics, syndicats interhospitaliers, groupements de coopération sanitaire dotés de la personnalité morale de droit public, hôpitaux des armées et établissements pénitentiaires dans lesquels le service public hospitalier assure les soins***

##### **Article R. 5126-23**

Le pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur est responsable des activités prévues à l'article L. 5126-5 et autorisées pour cette pharmacie.

Le personnel attaché à la pharmacie exerce ses fonctions sous l'autorité technique du pharmacien chargé de la gérance et des pharmaciens adjoints de cette pharmacie à usage intérieur.

Le pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur dirige et, en liaison avec les autres pharmaciens, surveille le travail des internes en pharmacie et des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire conformément aux dispositions respectivement de l'article 4 du décret n° 99-930 du 10 novembre 1999 fixant le statut des internes et des résidents en médecine, des internes en pharmacie et des internes en odontologie et de l'article 2 du décret n° 85-385 du 29 mars 1985 fixant le statut des étudiants hospitaliers en pharmacie.

La comptabilité matière de la pharmacie est tenue sous son contrôle direct et sous sa responsabilité. La tenue de cette comptabilité est exclusive de tout maniement de fonds.

##### **Article R. 5126-24**

La gérance d'une pharmacie à usage intérieur d'un établissement public de santé autre qu'un hôpital local est assurée par un pharmacien exerçant l'une des fonctions suivantes :

- 1° Responsable de pôle, dans les pôles d'activité exclusivement pharmaceutique qui ne comportent pas de structures internes ou qui ne comportent que des unités fonctionnelles ;
- 2° Responsable d'une structure interne de pharmacie autre qu'une unité fonctionnelle, dans les autres pôles d'activité clinique ou médico-technique.

##### **Article R. 5126-26**

Dans les hôpitaux locaux, la gérance de la pharmacie à usage intérieur est assurée par un pharmacien mentionné au 1° de l'article L. 6152-1 recruté dans les conditions prévues par l'article R. 6141-30.

Toutefois, dans un hôpital local ayant passé une convention avec un ou plusieurs autres établissements de santé au titre de l'article L. 6141-2, la gérance de la pharmacie à usage intérieur peut être assurée, dans les conditions prévues à l'article R. 6141-21, par un pharmacien mentionné au 1° de l'article L. 6152-1 appartenant à l'un des établissements signataires de la convention.

##### **Article R. 5126-27**

Dans les établissements médico-sociaux publics mentionnés au 1° de l'article R. 5126-1, la gérance de la pharmacie à usage intérieur est assurée par un pharmacien appartenant à l'une des catégories de praticiens mentionnées au 1° de l'article L. 6152-1 ou par un pharmacien recruté à cet effet dans le cadre d'un contrat de droit public. Dans les établissements médico-sociaux publics mentionnés au 2° de l'article R. 5126-1, la gérance est assurée par un pharmacien contractuel recruté dans les mêmes conditions.

#### **Article R. 5126-28**

Dans les syndicats interhospitaliers et les groupements de coopération sanitaire de droit public, la gérance de la pharmacie à usage intérieur est confiée à l'un des pharmaciens mis à la disposition du syndicat ou du groupement par les établissements qui en sont membres. Parmi les pharmaciens mis à disposition par un établissement public de santé, seuls les praticiens mentionnés au 1° de l'article L. 6152-1 peuvent assurer la gérance.

#### **Article R. 5126-29**

La gérance des pharmacies à usage intérieur des hôpitaux des armées est assurée par les pharmaciens praticiens certifiés du service de santé des armées ou les praticiens professeurs agrégés du service de santé des armées nommés en qualité de responsable ou de chef de service d'une pharmacie à usage intérieur, par décision du ministre de la défense.

#### **Article R. 5126-30**

Les pharmaciens qui exercent la gérance d'une pharmacie à usage intérieur implantée dans un établissement pénitentiaire, doivent avoir fait l'objet d'une habilitation personnelle dans les conditions prévues par le code de procédure pénale, sans préjudice des dispositions de l'article 17-1 de la loi n° 95-73 du 21 janvier 1995 d'orientation et de programmation relative à la sécurité et du décret n° 2002-424 du 28 mars 2002 pris pour son application et fixant la liste des enquêtes administratives pouvant donner lieu à la consultation de traitements autorisés de données personnelles.

#### **Article R. 5126-32**

Le pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur est désigné par le représentant légal de la personne morale gestionnaire.

En ce qui concerne les établissements publics de santé autres que les hôpitaux locaux, cette désignation résulte de la nomination du pharmacien dans l'une des fonctions mentionnées à l'article R. 5126-24.

#### ***Paragraphe 2 : Etablissements de santé privés, établissements médico-sociaux privés, établissements de chirurgie esthétique et groupements de coopération sanitaire dotés de la personnalité morale de droit privé***

#### **Article R. 5126-34**

La gérance d'une pharmacie à usage intérieur relevant d'une personne privée est assurée par un pharmacien salarié qui, remplissant les conditions d'exercice de la pharmacie requises par l'article L. 4221-1 ou ayant obtenu l'autorisation mentionnée aux articles L. 4221-9, L. 4221-11 ou L. 4221-12, est lié à l'établissement par un contrat de gérance conforme à un contrat type fixé, après avis du Conseil national de l'ordre des pharmaciens, par arrêté du ministre chargé de la santé.

Ce contrat type peut comporter des clauses spécifiques pour la gérance des pharmacies des structures d'hospitalisation à domicile et des unités de dialyse à domicile.

#### **Article R. 5126-35**

Le contrat de gérance mentionné à l'article R. 5126-34 comporte notamment les éléments suivants :

- 1° Le temps de présence que le pharmacien doit assurer et sa répartition hebdomadaire ;
- 2° Les obligations de service du pharmacien et les modalités de son remplacement en cas d'absence ;
- 3° Les éléments de la rémunération du pharmacien et les conditions d'évolution de celle-ci prenant en compte, pour les pharmaciens des hôpitaux publics en détachement, les dispositions statutaires qui leur sont applicables ;
- 4° Les conditions dans lesquelles sont mis à la disposition du pharmacien le personnel ainsi que les locaux, équipements et aménagements nécessaires au bon fonctionnement de la pharmacie.

Dans les groupements de coopération sanitaire qui ont la personnalité morale de droit privé, la gérance de la pharmacie à usage intérieur peut être assurée par un pharmacien mis à la disposition du groupement par l'un des établissements membres. Dans ce cas, le contrat de gérance ne comporte pas les éléments mentionnés au 3° ci-dessus. Parmi les pharmaciens mis à disposition par un établissement public de santé, seuls les praticiens mentionnés au 1° de l'article L. 6152-1 peuvent assurer la gérance dans les conditions prévues par le statut dont ils relèvent.

**Article R. 5126-36**

Dans les conditions prévues par leurs statuts, les pharmaciens appartenant à l'une des catégories de praticiens mentionnées au 1° de l'article L. 6152-1 peuvent assurer la gérance d'une pharmacie à usage intérieur dans les établissements de santé privés assurant des soins de longue durée et les établissements médico-sociaux privés mentionnés au 1° de l'article R. 5126-1.

**Article R. 5126-40**

Le pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur est désigné, selon le cas, par la personne physique titulaire de l'autorisation d'exploiter l'établissement ou par le représentant légal de la personne morale intéressée.

**Article R. 5126-41**

La gérance de la pharmacie à usage intérieur des établissements pénitentiaires dans lesquels le service public hospitalier n'assure pas les soins est assurée par un pharmacien de nationalité française ou ressortissant d'un autre Etat membre de la Communauté européenne remplissant les conditions d'exercice de la pharmacie requises par l'article L. 4221-1 ou ayant obtenu l'autorisation mentionnée aux articles L. 4221-11 ou L. 4221-12. Ce pharmacien est lié, par un contrat type fixé après avis du Conseil national de l'ordre des pharmaciens par arrêté des ministres chargés de la justice et de la santé, à la personne ou au groupement de personnes ayant passé convention avec l'Etat en application de l'article 2 de la loi n° 87-432 du 22 juin 1987 relative au service public pénitentiaire.

Ce pharmacien fait l'objet d'une habilitation, conformément au décret n° 87-604 du 31 juillet 1987 fixant les conditions d'habilitation des personnes auxquelles peuvent être confiées certaines fonctions dans les établissements pénitentiaires. Il est désigné, selon le cas, par la personne physique ou par le représentant légal de la personne morale ayant passé convention avec l'Etat pour en assurer la fonction sanitaire.

***Paragraphe 3 : Dispositions communes***

**Article R. 5126-42**

Le temps de présence du pharmacien chargé de la gérance d'une pharmacie à usage intérieur d'un établissement régi par les dispositions de la présente sous-section ne peut être inférieur à l'équivalent de cinq demi-journées par semaine.

Toutefois, dans les établissements médico-sociaux, ce temps de présence peut être réduit compte tenu des besoins des personnes accueillies, sans qu'il puisse être inférieur à l'équivalent de deux demi-journées par semaine.

**Article R. 5126-43**

Quelles que soient la cause et la durée de l'absence du pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur, il est remplacé dans les conditions définies par les dispositions statutaires qui lui sont applicables ou par le contrat qui le lie à l'établissement.

Le remplacement ne peut être effectué que par un pharmacien remplissant les conditions d'exercice définies, selon les cas, par les paragraphes 1 et 2 ci-dessus. Le remplaçant est soumis aux mêmes obligations de service que le pharmacien qu'il remplace.

Dans les pharmacies régies par les dispositions du paragraphe 2 ci-dessus et lorsque l'absence est inférieure à quatre mois, le remplacement peut, en outre, être effectué par un pharmacien qui, remplissant les conditions requises aux 1° et 2° de l'article L. 4221-1 ou ayant obtenu

l'autorisation prévue aux articles L. 4221-9, L. 4221-11 ou L. 4221-12, a sollicité son inscription au tableau de l'une des sections de l'ordre national des pharmaciens, en attendant qu'il soit statué sur sa demande.

#### **Article R. 5126-44**

Sous réserve qu'il remplisse les conditions de désignation exigées pour chacune d'elles, un même pharmacien peut assurer la gérance de deux pharmacies à usage intérieur relevant de gestionnaires différents. Ce nombre peut être porté à trois lorsque les pharmacies considérées relèvent d'établissements médico-sociaux.

Ces gérances peuvent être exercées sous réserve que le pharmacien concerné puisse accomplir le temps de présence qu'il doit assurer dans chaque pharmacie et remplir quotidiennement ses missions dans chacune d'elles, notamment les urgences. Cet exercice partagé est subordonné à la condition que le pharmacien ait obtenu l'accord de la personne chargée de sa désignation dans chaque pharmacie ; un refus ne peut être opposé par cette dernière que pour des motifs de sécurité sanitaire. Lorsqu'il s'agit d'un praticien hospitalier, l'exercice partagé est subordonné à la conclusion de la convention prévue à l'article R. 6152-4 ou, le cas échéant, à l'article R. 6152-30.

### **Sous-section 5 : Autres pharmaciens exerçant dans une pharmacie à usage intérieur**

#### **Article R. 5126-45**

Lorsque l'importance de l'activité de la pharmacie à usage intérieur l'exige, un ou plusieurs des pharmaciens adjoints assistent le pharmacien chargé de la gérance.

En ce qui concerne les établissements de santé, le nombre de ces pharmaciens est déterminé en tenant compte du contrat conclu avec l'agence régionale de l'hospitalisation en application de l'article L. 6114-1 et en prenant en considération l'amélioration de la qualité du fonctionnement de la pharmacie, notamment à l'issue de l'accréditation de l'établissement réalisée conformément à l'article L. 6113-3.

Lorsque la pharmacie dispose d'assistants associés ou de praticiens attachés associés, il en est tenu compte pour la détermination de ce nombre.

#### **Article R. 5126-46**

Les pharmaciens adjoints qui s'absentent pour une durée supérieure à un mois, quelle qu'en soit la cause, sont remplacés.

Leur remplacement s'effectue conformément aux dispositions statutaires qui leur sont applicables ou au contrat qui les lie à l'établissement.

#### **Article R. 5126-47**

Les pharmaciens adjoints et les pharmaciens qui les remplacent dans les pharmacies à usage intérieur implantées dans des établissements pénitentiaires en vertu des articles R. 5126-6 ou R. 5126-7 doivent, en outre, répondre aux conditions d'exercice et de nationalité prévues respectivement aux articles R. 5126-30 et R. 5126-41.

### **Sous-section 6 : Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles**

#### **Article R. 5126-48**

La commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles ou, dans les établissements publics de santé, la sous-commission chargée d'examiner les questions prévues au 3° du II de l'article L. 6144-1 exerce les attributions prévues au dernier alinéa de l'article L. 5126-5. A ce titre, il lui revient notamment de participer par ses avis à l'élaboration :

- 1° De la liste des médicaments et dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement ;
- 2° Des recommandations en matière de prescription et de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux stériles et de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

Elle se réunit au moins trois fois par an. Elle élabore un rapport annuel d'activité. Dans les établissements publics de santé, ce rapport est transmis aux instances prévues au dernier alinéa de l'article R. 6144-30-1. Dans les établissements de santé privés, ce rapport est transmis à la commission médicale mentionnée à l'article L. 6161-8 ou à la conférence médicale mentionnée à l'article L. 6161-2, au directeur de l'établissement ainsi qu'au conseil d'administration ou à l'organe qualifié qui en tient lieu.

Les dispositions de l'alinéa précédent ainsi que celles de l'article R. 5126-51 sont applicables aux établissements de chirurgie esthétique.

#### Article R. 5126-49

Un établissement de santé peut constituer des comités locaux pour chacun des sites ou pour plusieurs d'entre eux ou, le cas échéant, pour chaque hôpital ou groupe hospitalier qui en dépendent ; ces comités exercent les missions décrites au premier alinéa de l'article R. 5126-48 sur le ou les sites concernés ou pour l'hôpital ou le groupe hospitalier considéré, dans le cadre des orientations générales définies par la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles de l'établissement. Dans les établissements publics de santé, ces comités sont institués dans les conditions prévues à l'article R. 6144-30-8.

#### Article R. 5126-50

Dans les établissements publics de santé, la sous-commission chargée du médicament et des dispositifs médicaux stériles est composée dans les conditions prévues à l'article R. 6144-30-5.

#### Article R. 5126-51

Dans les établissements de santé privés, la composition de la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles et des éventuels comités locaux, leur organisation et leurs règles de fonctionnement ainsi que les modalités de désignation de leurs membres et la durée de leur mandat sont définies par l'organe qualifié de l'établissement de santé après avis du président de la commission médicale mentionnée à l'article L. 6161-8 ou de la conférence médicale mentionnée à l'article L. 6161-2.

Le représentant légal de l'établissement arrête la liste nominative des membres de la commission.

La commission élit en son sein, parmi les médecins, les odontologistes et les pharmaciens hospitaliers, un président et un vice-président. Cette élection a lieu à la majorité simple des membres de la commission.

Les mandats des membres prennent fin en même temps que les fonctions ou les mandats au titre desquels ils ont été désignés.

Chaque établissement de santé attribue à la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles et, le cas échéant, aux commissions locales les moyens nécessaires à leur fonctionnement.

L'acte de création de la commission et des comités locaux précise également les conditions dans lesquelles d'autres personnes que les membres peuvent assister, avec voix consultative, aux séances et les modalités selon lesquelles la commission et les comités locaux peuvent entendre toute personne qualifiée, appartenant ou non à l'établissement, sur les questions inscrites à l'ordre du jour.

#### Article R. 5126-53

Les dispositions de la présente sous-section sont applicables aux syndicats interhospitaliers et aux groupements de coopération sanitaire qui sont autorisés à gérer une pharmacie à usage intérieur pour le compte de leurs membres dans les conditions prévues à l'article L. 5126-1 ou à assurer les missions d'un établissement de santé dans les conditions respectivement prévues aux articles L. 6132-2 et L. 6133-1.

Dans les syndicats interhospitaliers, le règlement intérieur fixe les modalités de composition, d'organisation et de fonctionnement de l'instance chargée des missions définies à l'article R. 5126-48 dans les conditions prévues aux articles R. 6144-30-1 à R. 6144-30-9.





Dans les groupements de coopération sanitaire, les modalités de composition et d'organisation de la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles sont définies par la convention constitutive du groupement qui précise en outre les conditions dans lesquelles les propositions, avis et vœux de cette instance ainsi que son rapport d'activité prévus à l'article R. 5126-48 sont transmis aux instances constituées au sein du groupement et de chaque établissement de santé membre de celui-ci. Les personnes dont l'expertise est nécessaire à l'exercice des missions de cette commission peuvent être désignées parmi les professionnels de santé exerçant dans les établissements de santé membres du groupement.

Les établissements de santé qui ont confié l'ensemble de leurs activités pharmaceutiques à un syndicat interhospitalier ou à un groupement de coopération sanitaire sont dispensés de constituer en leur sein l'instance définie à l'article R. 5126-48.

## ***Section 2 : Autres pharmacies à usage intérieur***

### **Sous-section 1 : Services départementaux d'incendie et de secours**

#### **Article R. 5126-67**

La pharmacie à usage intérieur du service départemental d'incendie et de secours approvisionne les centres d'incendie et de secours en médicaments, objets ou produits nécessaires aux malades ou blessés auxquels ils donnent des secours et assure la surveillance de ces dotations. Ces dotations comprennent les médicaments mentionnés à l'article R. 5121-90 destinés aux médecins du service de santé et de secours médical qui interviennent en situation d'urgence.

#### **Article R. 5126-68**

La conception et la superficie des locaux sont adaptées aux dotations en médicaments, produits et objets des centres d'incendie et de secours du département en prenant en compte, pour chacun d'entre eux, le nombre moyen d'interventions de secours à personne et l'importance des lots médicaux d'intervention.

#### **Article R. 5126-69**

Les dispositions de l'article R. 5126-8, en ce qui concerne les activités mentionnées à son 1°, celles de l'article R. 5126-9, en ce qui concerne l'activité mentionnée à son 4°, ainsi que les dispositions des articles R. 5126-11 et R. 5126-12 s'appliquent aux pharmacies à usage intérieur des services départementaux d'incendie et de secours pour les produits qu'ils sont autorisés à détenir.

Les bonnes pratiques de fonctionnement de ces pharmacies ainsi que les conditions dans lesquelles les médicaments, objets ou produits mentionnés à l'article L. 5126-13 y sont détenus et dispensés sont fixées par arrêtés du ministre de l'intérieur et du ministre chargé de la santé.

#### **Article R. 5126-70**

La pharmacie à usage intérieur, dont peut bénéficier le service départemental d'incendie et de secours, est implantée dans des locaux relevant de celui-ci.

Si une seule pharmacie n'est pas en mesure d'approvisionner dans des conditions satisfaisantes tous les centres d'incendie et de secours, le service départemental d'incendie et de secours sollicite la création d'une ou de plusieurs autres pharmacies à usage intérieur.

#### **Article R. 5126-71**

La demande prévue à l'article L. 5126-7 tendant à obtenir l'autorisation de création ou de transfert d'une pharmacie à usage intérieur d'un service départemental d'incendie et de secours est présentée par le président du conseil d'administration du service départemental d'incendie et de secours.

Elle est adressée au préfet du département concerné par lettre recommandée avec demande d'accusé de réception.

Elle comporte les renseignements suivants :

- 1° Le nombre d'interventions de secours à personne effectuées au cours de l'année précédant la demande ;
- 2° L'emplacement de la pharmacie ;
- 3° Un plan détaillé et coté des locaux et les informations relatives aux éléments mentionnés à l'article R. 5126-69 ;
- 4° Le nombre de centres d'incendie et de secours à desservir ainsi que leur adresse ;
- 5° Les effectifs de pharmaciens, prévus pour l'exercice des missions de la pharmacie ;
- 6° Le nombre de véhicules de secours d'urgence aux asphyxiés et aux blessés, le nombre de voitures radiomédicalisées ainsi que le nombre de lots médicaux.

#### **Article R. 5126-72**

L'autorisation est délivrée par le préfet du département. Les dispositions de l'article R. 5126-16 à l'exception du dernier alinéa et celles des articles R. 5126-17 et R. 5126-18 sont applicables aux pharmacies à usage intérieur des services départementaux d'incendie et de secours.

L'article R. 5126-19 est applicable aux demandes de modification des pharmacies à usage intérieur des services départementaux d'incendie et de secours.

#### **Article R. 5126-73**

Les dispositions des deux premiers alinéas de l'article R. 5126-71 sont applicables aux demandes de suppression de pharmacie à usage intérieur mentionnées au deuxième alinéa de l'article R. 5126-70. Elles comportent tout élément établissant que l'existence de la pharmacie à usage intérieur n'est plus justifiée et, s'il y a lieu, précisent les moyens envisagés pour satisfaire les besoins pharmaceutiques subsistants.

#### **Article R. 5126-74**

Pour l'application de l'article L. 5126-10, la suspension, sauf en cas de danger immédiat pour la santé publique, ou le retrait de l'autorisation ne peut intervenir qu'après que le président du conseil d'administration du service départemental d'incendie et de secours a été informé de la nature des infractions constatées et mis en demeure de les faire cesser dans un délai déterminé. Le préfet adresse une copie de la mise en demeure au directeur du service départemental d'incendie et de secours et au pharmacien chargé de la gérance.

Le retrait ou la suspension de l'autorisation est motivé. Le préfet en adresse copie au directeur régional des affaires sanitaires et sociales.

#### **Article R. 5126-75**

La gérance de la pharmacie à usage intérieur mentionnée à l'article R. 5126-70 est assurée par un pharmacien de sapeurs-pompiers mentionné à l'article R. 1424-25 du code général des collectivités territoriales.

Son temps de présence au sein de la pharmacie à usage intérieur est au moins l'équivalent de cinq demi-journées par semaine. Les dispositions du premier alinéa de l'article R. 5126-14 ainsi que celles de l'article R. 5126-23, à l'exception de son troisième alinéa, lui sont applicables.

#### **Article R. 5126-76**

Les pharmaciens chargés de la gérance d'une pharmacie à usage intérieur mentionnée à l'article R. 5126-67 ne peuvent être titulaires d'officine, directeurs ou directeurs adjoints de laboratoire d'analyses de biologie médicale, pharmaciens responsables ou délégués d'établissement pharmaceutique ; ils ne peuvent non plus assurer la gérance d'une pharmacie mutualiste ou d'une société de secours minière.

Sous réserve des dispositions statutaires applicables aux pharmaciens mentionnés à l'article L. 6152-1, un même pharmacien peut, le cas échéant, assurer la gérance de deux pharmacies à usage intérieur de services départementaux d'incendie et de secours du même département ou de deux départements limitrophes.

Le pharmacien chargé de la gérance d'une seule pharmacie à usage intérieur d'un service départemental d'incendie et de secours peut, par ailleurs, s'il y exerce son activité à temps partiel, assurer la gérance d'une autre pharmacie à usage intérieur mentionnée à l'article L. 5126-1.

**Article R. 5126-77**

Le pharmacien chargé de la gérance d'une pharmacie à usage intérieur d'un service départemental d'incendie et de secours est désigné par le président du conseil d'administration de ce service.

**Article R. 5126-78**

Les dispositions de l'article R. 5126-43 sont applicables au remplacement des pharmaciens chargés de la gérance des pharmacies à usage intérieur des services départementaux d'incendie et de secours. Les pharmaciens remplaçants sont pharmaciens de sapeurs-pompiers pendant le temps du remplacement.

**Article R. 5126-79**

Lorsque l'importance de l'activité de la pharmacie à usage intérieur exige une présence pharmaceutique supérieure à dix demi-journées hebdomadaires, un ou plusieurs pharmaciens mentionnés à l'article R. 5125-34 sont recrutés pour assister le pharmacien chargé de la gérance. Ils sont pharmaciens de sapeurs-pompiers.

Lorsque ces pharmaciens s'absentent pour une durée supérieure à un mois, quelle qu'en soit la cause, ils sont remplacés.

Leur remplacement ne peut excéder un an et s'effectue conformément aux dispositions statutaires qui leur sont applicables ou au contrat qui les lie au service.

En outre, des pharmaciens mentionnés à l'article R. 5125-34 peuvent assister le pharmacien chargé de la gérance pour assurer la surveillance des médicaments dans les centres d'incendie et de secours. Ils sont pharmaciens de sapeurs-pompiers.

**Sous-section 2 : Pharmacie centrale des armées**

**Article R. 5126-92**

La pharmacie à usage intérieur de la pharmacie centrale des armées approvisionne les hôpitaux des armées ainsi que les services médicaux des armées et de la gendarmerie nationale en préparations hospitalières et en produits officinaux divisés et notamment les gaz à usage médical, réalisés afin de répondre aux besoins spécifiques des armées en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée.

**Article R. 5126-93**

Les locaux de la pharmacie à usage intérieur peuvent être implantés sur le même emplacement qu'un établissement pharmaceutique de la pharmacie centrale des armées ou d'un établissement de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées.

**Article R. 5126-94**

La conception et la superficie des locaux sont adaptées aux activités techniques de préparation des produits mentionnés à l'article R. 5126-92 et à leur stockage en vue de leur délivrance aux structures à desservir.

**Article R. 5126-95**

Les dispositions des articles R. 5126-8 à R. 5126-12 et de l'article R. 5126-14 à l'exception du troisième alinéa sont applicables, pour ce qui la concerne, à la pharmacie à usage intérieur de la pharmacie centrale des armées.

Les conditions dans lesquelles les préparations mentionnées au huitième alinéa de l'article L. 5126-5 sont détenues et dispensées dans la pharmacie à usage intérieur de la pharmacie centrale des armées sont fixées par arrêté des ministres chargés de la défense et de la santé.

#### **Article R. 5126-96**

Afin de permettre aux services compétents de vérifier que la pharmacie à usage intérieur de la pharmacie centrale des armées se conforme aux dispositions des articles R. 5126-94 et R. 5126-95, le ministre de la défense adresse au ministre chargé de la santé les renseignements suivants :

- 1° Le ou les emplacements des locaux de la pharmacie à usage intérieur et les sites géographiques des structures qu'elle approvisionne ;
- 2° L'énumération des activités pharmaceutiques ;
- 3° Les effectifs de pharmaciens chimistes des armées, prévus pour l'exercice des missions de la pharmacie à usage intérieur ;
- 4° Un plan détaillé et coté des locaux et les informations relatives aux éléments mentionnés aux articles R. 5126-94 et R. 5126-95 ;
- 5° Les modalités d'approvisionnement des structures à desservir.

#### **Article R. 5126-97**

Le ministre chargé de la santé fait connaître au ministre de la défense pour chacun des emplacements de la pharmacie à usage intérieur les conclusions des services compétents sur le respect des dispositions des articles R. 5126-94 et R. 5126-95 par la pharmacie centrale des armées et, s'il y a lieu, il lui demande de prendre les mesures correctives nécessaires.

#### **Article R. 5126-98**

La gérance de la pharmacie à usage intérieur de la pharmacie centrale des armées est assurée par un pharmacien chimiste des armées désigné par le ministre de la défense. Ce pharmacien assure personnellement ses fonctions dans l'un des emplacements de la pharmacie à usage intérieur.

#### **Article R. 5126-99**

Lorsque les locaux de la pharmacie à usage intérieur de la pharmacie centrale des armées se trouvent sur le même emplacement qu'un établissement pharmaceutique de la pharmacie centrale des armées ou d'un établissement de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées, un même pharmacien chimiste des armées peut assurer simultanément la gérance de cette pharmacie à usage intérieur et les fonctions de pharmacien responsable, délégué ou adjoint de l'établissement considéré sous réserve, le cas échéant, qu'il remplisse les conditions prévues aux articles R. 5124-17 ou R. 5124-18.

#### **Article R. 5126-100**

Quelles que soient la cause et la durée de l'absence du pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur, son remplacement ne peut excéder un an. Ce remplacement est effectué par un pharmacien chimiste des armées, soumis aux mêmes obligations de service que celui qu'il remplace.

#### **Article R. 5126-101**

Lorsque l'importance de l'activité de la pharmacie à usage intérieur l'exige et en tout état de cause pour exercer ces activités sur chacun des emplacements de la pharmacie à usage intérieur, le ministre de la défense désigne un ou plusieurs pharmaciens chimistes des armées pour assister le pharmacien chargé de la gérance.

Ces pharmaciens peuvent exercer simultanément leurs fonctions et celles de pharmacien responsable, délégué ou adjoint d'un établissement pharmaceutique dans les mêmes conditions que le pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur.

Lorsque ces pharmaciens s'absentent pour une durée supérieure à un mois, ils sont remplacés. Leur remplacement, qui ne peut excéder un an, est effectué par un pharmacien chimiste des armées soumis aux mêmes obligations de service que celui qu'il remplace.

### ***Section 3 : Vente de médicaments au public par certaines pharmacies à usage intérieur***

#### **Article R. 5126-102**

Peuvent être inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4, dans l'intérêt des malades non hospitalisés, les médicaments dont la vente au public par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé se justifie par des raisons tenant notamment à des contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration, à la sécurité de l'approvisionnement ou à la nécessité d'effectuer un suivi de leur prescription ou de leur délivrance.

#### **Article R. 5126-103**

Les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au a de l'article L. 5121-12 ou d'une autorisation d'importation parallèle doivent, en outre, pour pouvoir figurer sur la liste prévue à l'article L. 5126-4, répondre aux conditions suivantes :

- 1° Etre soumis aux dispositions de la section 1 du chapitre II du titre III du présent livre ;
- 2° Ne pas avoir été classés dans la catégorie de médicaments réservés à l'usage hospitalier.

Les médicaments sont inscrits sur la liste sous la dénomination définie à l'article R. 5121-1. L'inscription mentionne également le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant.

#### **Article R. 5126-104**

Sont réputées remplir les critères définis à l'article R. 5126-102 et sont inscrites sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 les catégories de médicaments suivantes :

- 1° Les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au b de l'article L. 5121-12 et qui ne sont pas classés dans la catégorie de médicaments réservés à l'usage hospitalier ;
- 2° Les préparations hospitalières mentionnées au 2° de l'article L. 5121-1 faisant l'objet d'une prescription initiale effectuée par un médecin répondant aux conditions prévues par l'article R. 5121-88 ;
- 3° Les préparations magistrales réalisées dans un établissement de santé à la condition qu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible et adaptée et que les préparations concernées aient fait l'objet d'une prescription initiale effectuée par un médecin répondant aux conditions prévues par l'article R. 5121-88 ;
- 4° Les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation autre que celle mentionnée à l'article R. 5121-116 et qui ne sont pas classés dans la catégorie de médicaments réservés à l'usage hospitalier.

#### **Article R. 5126-105**

La liste est arrêtée par le ministre chargé de la santé après avoir recueilli, sauf urgence, l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut proposer au ministre chargé de la santé d'inscrire un médicament sur la liste prévue à l'article L. 5126-4.

#### **Article R. 5126-106**

Un médicament qui cesse de répondre aux critères prévus à l'article R. 5126-102 ou de remplir l'une des conditions mentionnées à l'article R. 5126-103 ayant justifié son inscription est radié de la liste dans les conditions suivantes :

- 1° S'il s'agit d'un médicament bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, le ministre chargé de la santé fait part à l'entreprise ou à l'organisme qui l'exploite de son intention de le radier de la liste. L'entreprise ou l'organisme dispose d'un délai d'un mois pour présenter ses observations. A l'issue de ce délai, le ministre lui notifie sa décision. Elle entre en vigueur six mois après sa notification ;

2° S'il s'agit d'un médicament bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation prévue au a de l'article L. 5121-12, le ministre chargé de la santé, lorsqu'il envisage, après avoir été informé, en application de l'article R. 5121-76, de la date à laquelle elle cesse de produire ses effets, de la radier de la liste et de ne pas l'inscrire au titre de son autorisation de mise sur le marché, en informe l'entreprise ou l'organisme qui l'exploite. Cette décision entre en vigueur dans un délai de six mois à compter de la date à laquelle l'autorisation temporaire d'utilisation cesse de produire ses effets. Lorsque le ministre chargé de la santé envisage de l'inscrire sur la liste au titre de son autorisation de mise sur le marché, cette inscription est effectuée sans délai.

#### **Article R. 5126-107**

Le prix de cession des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste mentionnée à l'article L. 5126-4 et disposant d'une autorisation de mise sur le marché est déterminé dans les conditions et selon les critères définis à l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale.

#### **Article R. 5126-108**

Le prix de cession des spécialités mentionnées au 1° et au 4° de l'article R. 5126-104 et de celles bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au a de l'article L. 5121-12 est égal à la somme du prix d'achat de la spécialité par l'établissement de santé et d'une marge forfaitaire dont la valeur est arrêtée par les ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie en tenant compte des frais inhérents à la gestion et à la dispensation de ces spécialités. Le prix de cession est majoré, le cas échéant, du montant de la taxe sur la valeur ajoutée.

#### **Article R. 5126-109**

Pour les préparations hospitalières et les préparations magistrales réalisées par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou par un établissement pharmaceutique créé au sein d'un établissement public de santé en application de l'article L. 5124-9, le prix de cession est égal à la somme de leur coût de fabrication majoré d'une marge forfaitaire dont la valeur est déterminée par arrêté des ministres chargés de l'économie et des finances, de la santé et de la sécurité sociale et en tenant compte des frais inhérents à la gestion et à la dispensation de ces préparations. Ce prix de cession est majoré, le cas échéant, du montant de la taxe sur la valeur ajoutée.

#### **Article R. 5126-110**

Le remboursement des médicaments inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 est effectué sur la base de leur prix de cession.

Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale arrêtent les conditions de prise en charge de ces médicaments. Les dispositions de l'article R. 322-1 du code de la sécurité sociale s'appliquent à ces médicaments.

Lorsqu'un médicament inscrit sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 figure également sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux en application de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, le taux de participation de l'assuré est le même dans les deux cas.

### ***Section 4 : Etablissements ne disposant pas de pharmacie à usage intérieur***

#### **Article R. 5126-111**

Les dispositions de la présente section sont applicables :

- 1° Aux établissements de santé ;
- 2° Aux établissements de chirurgie esthétique ;
- 3° Aux établissements médico-sociaux mentionnés à l'article R. 5126-1 ;
- 4° Aux syndicats interhospitaliers et aux groupements de coopération sanitaire autorisés, respectivement en vertu des articles L. 6132-2 et L. 6133-1, à assurer les missions d'un établissement de santé ou, en ce qui concerne la détention et la dispensation des gaz à usage médical, aux syndicats et groupements qui gèrent des blocs opératoires pour le compte de leurs membres.

#### **Article R. 5126-112**

Les produits pharmaceutiques détenus en application de l'article L. 5126-6, autres que les médicaments réservés à l'usage hospitalier, sont fournis aux établissements mentionnés à l'article R. 5126-111 soit par une pharmacie d'officine sur commande écrite du médecin attaché à l'établissement, soit par la pharmacie d'officine dont le titulaire a passé convention avec l'établissement à cette fin.

Les médicaments détenus en application de l'article L. 5126-6 et réservés à l'usage hospitalier sont fournis aux établissements mentionnés à l'article R. 5126-111 autres que les établissements médico-sociaux par une entreprise pharmaceutique en application du 8° de l'article R. 5124-45, sur commande écrite du médecin ou du pharmacien précités.

Les établissements mentionnés à l'article R. 5126-111 peuvent se procurer des spécialités pharmaceutiques reconstituées ainsi que des préparations magistrales ou hospitalières auprès d'une pharmacie à usage intérieur ou d'un établissement pharmaceutique mentionné à l'article L. 5124-9, autorisés à cet effet dans les conditions respectivement prévues aux articles R. 5126-20 et R. 5124-69.

Dans les syndicats interhospitaliers et les groupements de coopération sanitaire, les produits pharmaceutiques mentionnés aux précédents alinéas peuvent être détenus et dispensés sous la responsabilité d'un pharmacien chargé de la gérance de l'une des pharmacies à usage intérieur des établissements membres.

Les médicaments mentionnés à l'article R. 5132-1 sont détenus et leur stock reconstitué dans les conditions de l'article R. 5132-42.

#### **Article R. 5126-113**

Les médicaments pour soins urgents mentionnés à l'article L. 5126-6 sont détenus dans une armoire fermée à clef ou disposant d'un mode de fermeture assurant la même sécurité dont le contenu maximal est fixé, après avis du conseil départemental de l'ordre des médecins et du conseil compétent de l'ordre des pharmaciens, par le directeur départemental des affaires sanitaires et sociales.

#### **Article R. 5126-114**

Les médecins exerçant dans les établissements mentionnés à l'article R. 5126-111 peuvent se procurer, pour leur usage professionnel, les médicaments autres que ceux destinés à des soins urgents, soit auprès d'entreprises pharmaceutiques conformément aux 2° et 3° de l'article R. 5124-43, soit auprès d'une pharmacie d'officine, sur commande à usage professionnel prévue à l'article R. 5132-6.

#### **Article R. 5126-115**

Les pharmaciens d'officine et les autres personnes légalement habilitées à les remplacer, assister ou seconder peuvent dispenser au sein des établissements mentionnés à l'article R. 5126-111 les médicaments autres que ceux destinés aux soins urgents, dans les conditions prévues aux articles R. 5125-50 à R. 5125-52 et sous réserve, en ce qui concerne les médicaments mentionnés à l'article R. 5132-1, qu'ils aient fait l'objet d'une prescription médicale.

### ***Sixième partie : Etablissements et services de santé***

#### ***Livre Ier : Etablissements de santé***

#### ***Titre Ier : Organisation des activités des établissements de santé***

#### ***Chapitre Ier : Missions des établissements de santé***

#### ***Section 3 : Stérilisation des dispositifs médicaux***

#### **Article R. 6111-18**

Les dispositions de la présente section sont applicables aux établissements de santé ainsi qu'aux syndicats interhospitaliers et aux groupements de coopération sanitaire autorisés en vertu des

articles L. 6132-2 et L. 6133-1 à exercer les missions d'un établissement de santé que ces établissements, groupements ou syndicats assurent par leurs propres moyens la stérilisation de leurs dispositifs médicaux ou la confient à un tiers.

#### **Article R. 6111-19**

Dans chaque établissement, le système destiné à assurer la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux :

- 1° Décrit l'organisation, les procédures et les moyens permettant de garantir l'obtention et le maintien de leur état stérile, applicables à l'ensemble des services concernés ;
- 2° Précise les procédures assurant que l'ensemble des dispositifs médicaux devant être stérilisés sont soumis à un procédé de stérilisation approprié et que les dispositifs médicaux à usage unique ne sont pas réutilisés.

Ce système respecte les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière et les normes techniques arrêtées par le ministre chargé de la santé.

Dans les établissements publics de santé et les syndicats interhospitaliers, le système est arrêté par le conseil d'administration après avis de la ou des sous-commissions en charge des questions énumérées aux 1° à 3° du II de l'article L. 6144-1 et les consultations prévues au dernier alinéa de l'article R. 6144-30-1. Dans les établissements de santé privés, il est arrêté par l'organe qualifié après avis de la conférence médicale ou de la commission médicale. Dans les groupements de coopération sanitaire, le système est arrêté par l'administrateur du groupement après avis de l'assemblée générale.

#### **Article R. 6111-20**

Dans les établissements publics de santé, le responsable du système permettant d'assurer la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux défini à l'article R. 6111-19 est, sous réserve des dispositions des articles L. 6146-4 et L. 6146-5, désigné par le directeur de l'établissement. Ce responsable est désigné par l'administrateur dans les groupements de coopération sanitaire, par le secrétaire général dans les syndicats interhospitaliers et par l'organe qualifié dans les établissements de santé privés.

Une même personne peut assurer cette fonction au sein de plusieurs établissements, dans le cadre d'une action de coopération ou d'une prestation de services organisée entre lesdits établissements.

L'établissement de santé le groupement de coopération sanitaire ou le syndicat interhospitalier met à la disposition de ce responsable et des services concernés par la mise en oeuvre du système les moyens nécessaires à cette mise en oeuvre et s'assure de la formation des personnels de ces services.

#### **Article R. 6111-21**

Lorsqu'un syndicat interhospitalier ou groupement de coopération sanitaire gère une pharmacie à usage intérieur qui assure la stérilisation des dispositifs médicaux pour le compte de ses membres, son acte constitutif définit les conditions permettant l'adoption d'un système compatible avec ceux des établissements bénéficiant de cette prestation.

Lorsqu'un établissement de santé confie à un autre établissement de santé, à un groupement de coopération sanitaire ou à un syndicat interhospitalier la stérilisation de ses dispositifs médicaux, la convention prévue à l'article L. 5126-3 définit les conditions dans lesquelles le système permettant d'assurer la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux adopté par l'établissement bénéficiaire de la prestation est mis en oeuvre par les cocontractants.

Dans les autres cas où un établissement de santé public ou privé confie à un tiers la stérilisation de ses dispositifs médicaux, le système définit les clauses du cahier des charges permettant d'assurer la qualité de la stérilisation.



## *Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière*

### *Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière*

#### Article 1<sup>er</sup>

Les règles auxquelles doivent se conformer les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, des établissements médico-sociaux et des syndicats interhospitaliers sont énoncées dans les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière annexées au présent arrêté.

## **Annexe**

### **Préambule**

La loi du 8 décembre 1992 définit pour la première fois la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé ainsi que les activités dont elle a la charge. Le décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000, paru au journal officiel du 30 décembre 2000, relatif aux pharmacies à usage intérieur prévoit que celles-ci fonctionnent conformément aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière dont les principes sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé (article R. 5104-20 du code de la santé publique).

Par ailleurs, la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme introduit dans son article 4 l'obligation pour les établissements de santé de mettre en place un système permettant d'assurer la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux et répondant à des conditions définies par voie réglementaire.

Les règles auxquelles doivent se conformer les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, médico-sociaux et des syndicats interhospitaliers sont donc définies par des textes législatifs et réglementaires et des bonnes pratiques. Les autorités administratives hospitalières et les établissements susvisés seront tenus de respecter les règles prévues dans le guide de bonnes pratiques dès lors qu'elles seront publiées et mises en vigueur par arrêté.

Pour la pharmacie, la démarche de bonnes pratiques a été initiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) qui a, dès 1975, édicté des règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments dans le cadre du système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international, système auquel la France a adhéré le 23 septembre 1976. Ces règles ont été publiées en France, en octobre 1978, sous forme d'une instruction aux préfets de région, inspections régionales de la pharmacie. Ce texte est un guide très général destiné à l'industrie pharmaceutique, sans base réglementaire.

En 1985, des « Bonnes Pratiques de Fabrication et de production pharmaceutique (BPF) » ont été mises en oeuvre par arrêté. Il s'agit là encore de recommandations destinées à l'industrie pharmaceutique qui s'appliquent aussi « aux médicaments préparés à l'avance dans les pharmacies des établissements de soins ». Ces recommandations donnent les objectifs à atteindre et l'inspection doit veiller à leur application.

La communauté européenne (CEE) s'est dotée en janvier 1989 d'un guide de bonnes pratiques de fabrication de médicaments en série, y compris en milieu hospitalier. La directive 91/356 CEE du 13 janvier 1991 a établi les principes et lignes directrices de ces bonnes pratiques retranscrites en France et mises en vigueur par l'arrêté du 20 janvier 1992 et régulièrement révisées. Il faut souligner que tant au niveau de l'OMS que de la communauté européenne, il n'existe pas de bonnes pratiques de pharmacie hospitalière officielles.

Aussi, à l'initiative de la direction des hôpitaux, une commission destinée à élaborer des « bonnes pratiques de pharmacie hospitalière » a été mise en place en 1997. A cette commission présidée par un praticien hospitalier, M. le professeur Jean-Claude Chaumeil, ont été conviés des représentants du conseil national de l'ordre des pharmaciens et de son conseil central D, des syndicats représentatifs des pharmaciens hospitaliers (syndicat national des pharmaciens praticiens hospitaliers et praticiens hospitaliers universitaires – SNPHPU, syndicat national des pharmaciens des établissements publics de santé – SYNPREFH, syndicat national des pharmaciens gérants des établissements hospitaliers publics et privés et des pharmaciens des hôpitaux à temps partiel – SNPGH), et des pharmaciens inspecteurs de la santé pour la direction générale de la santé et la conférence des pharmaciens inspecteurs régionaux. Le secrétariat a été assuré, pour la Direction de l'Hospitalisations et de l'Organisation des Soins (D.H.O.S), par Mme Dominique Lagarde, pharmacien général de santé publique, chargée de mission auprès du directeur.

Des groupes de travail présidés par un des membres de la commission et constitués exclusivement de professionnels, ont été mis en place. Enfin, un groupe de rédaction a revu chacun des textes. La liste des participants à la Commission et à ses groupes de travail figure en annexe générale n° 1.

Le projet a été publié en enquête publique à laquelle tout professionnel concerné, notamment, directeurs d'établissement, personnels médicaux, pharmaciens, préparateurs, ingénieurs... pouvait répondre. La commission et les différents groupes de travail ont étudié les remarques, observations, suggestions et en ont tenu le plus grand compte. Les réponses ont été nombreuses (plus de 900) et constructives.

Cette première édition comporte les chapitres généraux relatifs à la gestion de la qualité, au personnel, aux locaux et matériel ainsi que la ligne directrice particulière relative à la préparation des dispositifs médicaux stériles et un glossaire.

Les bonnes pratiques ne sont pas destinées à traiter les questions de sécurité du personnel : ces aspects ont une importance capitale dans certaines opérations comme la préparation des dispositifs médicaux stériles ou la manipulation de certains médicaments hautement actifs, mais ils sont réglementés par d'autres dispositions législatives et réglementaires.

Il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans ces bonnes pratiques sont en mesure de répondre aux principes d'assurance de la qualité ; celles-ci ne devraient, en aucune façon, freiner l'apparition de nouvelles technologies ou de nouveaux concepts, à condition qu'ils aient été validés.

Ces bonnes pratiques seront complétées au fur et à mesure de l'avancement des travaux et révisées en tant que de besoin. Toute correspondance est à adresser au :

Ministère de l'emploi et de la solidarité  
Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins  
Bureau de l'ingénierie et des techniques hospitalières  
8, avenue de Ségur – 75350 PARIS 07 SP  
(Télécopie : 01.40.56.50.45)

## Introduction

Les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière s'appliquent aux établissements de santé, syndicats interhospitaliers, établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur.

Elles sont constituées de chapitres généraux, en tête desquels figure une rubrique « principe ». Le principe énoncé en tête de chacun des chapitres en souligne les objectifs puis le texte détaille les points importants devant être considérés par la direction de l'établissement et par les pharmaciens assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur.

Aux questions d'ordre général abordées dans les chapitres gestion de la qualité, personnel, locaux et matériel seront ajoutées des lignes directrices particulières apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activité plus spécifiques. Ainsi, cette édition comporte une première ligne directrice relative à la préparation des dispositifs médicaux stériles.

## Glossaire

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans ce document. Ils peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

### **Action préventive**

Action entreprise pour éliminer les causes d'une non conformité, d'un défaut et de tout autre événement indésirable potentiel pour empêcher qu'ils ne se produisent.

### **Action corrective**

Action entreprise pour éliminer les causes d'une non conformité, d'un défaut et de tout autre événement indésirable existant pour empêcher leur renouvellement.

### **Activité**

Ensemble des tâches ou des actions qui aboutissent à un produit ou un service.

### **Amélioration de la qualité**

Action entreprise dans tout organisme en vue d'accroître l'efficacité et le rendement des activités et des processus pour apporter des avantages accrus à la fois à l'organisme et à ses clients.

### **Assurance de la qualité ou assurance qualité**

Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en oeuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que de besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité.

L'assurance de la qualité vise à la fois des objectifs internes et externes à l'établissement.

Si les exigences pour la qualité ne reflètent pas entièrement les besoins de l'utilisateur, l'assurance de la qualité peut ne pas donner la confiance appropriée.

### **Audit qualité**

Examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies, si ces dispositions sont mises en oeuvre de façon effective et sont aptes à atteindre les objectifs.

L'audit qualité s'applique essentiellement à un système qualité ou à des éléments de celui-ci, à des processus, à des produits ou à des services. Dans l'idéal, les audits qualité sont conduits par une équipe n'ayant pas de responsabilité directe dans les secteurs à auditer et en coopération avec le personnel de ces secteurs. L'un des buts d'un audit qualité est d'évaluer le besoin d'amélioration ou d'action corrective. Il convient de ne pas confondre l'audit avec des activités de surveillance de la qualité ou de contrôle conduites dans le but de maîtrise d'un processus ou d'acceptation d'un produit. Les audits qualité peuvent être conduits pour des besoins internes ou externes.

### **Auto-évaluation**

Examen systématique effectué par un organisme lui-même en vue de déterminer dans quelle mesure il est capable de satisfaire à un certain nombre d'exigences.

### **Client**

Destinataire d'un produit fourni par le fournisseur. Le client ultime est le patient. Toutefois, d'autres clients intermédiaires peuvent être identifiés dans l'établissement de santé (exemple: une unité de soins est client de la pharmacie à usage intérieur).

### **Conformité**

Satisfaction aux exigences spécifiées.

### **Contrôle**

Activités telles que mesurer, examiner ou essayer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et comparer les résultats aux exigences spécifiées en vue de déterminer si la conformité est obtenue pour chacune de ces caractéristiques.

### **Délégation**

Transmission d'activités ou de fonction à un personnel autorisé. Cette transmission n'exempte pas le délégateur de sa propre responsabilité. La délégation peut être statutaire, donc de fait, ou elle peut être, accordée dans le cadre d'une organisation interne.

### **Dérogation (après préparation)**

Autorisation écrite d'utiliser ou de livrer un produit non conforme aux exigences spécifiées. Cette dérogation est exceptionnelle. Elle est accordée par un personnel autorisé et limitée à la livraison d'un produit qui possède certaines caractéristiques comprises dans des limites précises, pour une quantité ou une période de temps limitée. Elle est motivée.

### **Dispositif médical**

« On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques, ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens (...) » (article L. 5211-1 du code de la santé publique.)

### **Dispositif médical stérile**

Dispositif médical exempt de micro-organisme viable. Pour qu'un dispositif médical puisse être étiqueté « stérile », la probabilité théorique qu'un micro-organisme viable soit présent sur un dispositif doit être inférieure ou égale à 1 pour 10<sup>6</sup>.

### **Enregistrement**

Document qui fournit des preuves tangibles des activités effectuées ou des résultats obtenus. Un enregistrement peut être écrit ou conservé sur un support de données sécurisé.

### **Entité**

Ce qui peut être décrit et considéré individuellement.

Une entité peut être par exemple :

- une activité ou un processus,
- un produit,
- un organisme, un système ou une personne,
- ou une combinaison de l'ensemble ci-dessus.

### **Évaluation qualité**

Examen systématique en vue de déterminer dans quelle mesure une entité est capable de satisfaire aux exigences spécifiées.

Le résultat d'une évaluation qualité peut être utilisé dans un but :

- de qualification,
- d'homologation,
- d'enregistrement,
- de certification,
- d'accréditation...

### **Exigences spécifiées**

Expression des besoins ou leur traduction en un ensemble d'exigences exprimées en termes quantitatifs ou qualitatifs pour les caractéristiques d'une entité afin de permettre sa réalisation et son examen.

Elles comprennent:

- les exigences législatives et réglementaires,
- les exigences du client,
- les exigences internes à l'établissement de santé.

Une exigence spécifiée est une exigence exprimée, généralement par écrit, en termes quantitatifs ou qualitatifs, dont les critères de conformité sont définis, mesurables ou vérifiables.

### **Fournisseur**

Organisme qui fournit un produit (ou un service) au client. Ce terme peut désigner l'établissement de santé lui-même ou une partie de cet établissement. Le fournisseur peut être interne à l'organisme (exemple: la pharmacie à usage intérieur est fournisseur de prestations aux services de soins).

### **Instruction**

Document qui décrit la manière dont une opération doit être effectuée ainsi que les moyens nécessaires pour la mener à bien. Les instructions se distinguent des procédures par le fait qu'en général elles ne concernent qu'un service, une machine ou une personne.

**Lot**

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement, d'un produit fabriqué ou stérilisé en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

**Lot (dossier de)**

Ensemble des données relatives à un lot préparé, disponible à tout moment, constituant l'historique de la mise en forme pharmaceutique, du conditionnement et du contrôle de chaque lot. Le dossier de lot doit permettre à tout moment de retrouver tous les éléments relatifs à la préparation de ce lot dans des délais compatibles avec le traitement de toute réclamation, audit ou inspection.

**Lot (numéro de)**

Combinaison caractéristique numérique, alphabétique ou alphanumérique qui identifie spécifiquement un lot.

**Manuel de qualité ou Manuel qualité**

Document énonçant la politique qualité et décrivant le système qualité d'un organisme.

**Mode opératoire**

Voir «instruction».

**Non conformité**

Non satisfaction à une exigence spécifiée.

**Organisme**

Société, laboratoire, établissement ou institution, ou partie de ceux-ci, de droit public ou privé, ayant sa propre structure fonctionnelle et administrative.

**Organigramme**

Graphique de la structure hiérarchique d'une organisation en représentant à la fois les divers éléments et leurs rapports respectifs.

**Organisation**

Responsabilités, liaisons hiérarchiques et relations agencées selon une structure permettant à un organisme d'accomplir ses fonctions.

**Personnel autorisé**

Personnel ayant reçu une délégation pour effectuer certains actes définis dans cette délégation. Voir «délégation».

**Plan qualité**

Document énonçant les pratiques, les moyens et la séquence des activités liées à la qualité, spécifiques à un produit ou service, convention, projet ou contrat particulier.

**Planification de la qualité**

Activités qui déterminent les objectifs et les exigences pour la qualité, ainsi que les exigences pour la mise en oeuvre d'éléments du système qualité.

La planification de la qualité consiste à décider et à décrire:

- ce que l'on veut faire (les objectifs),
- comment le faire,
- quand le faire,
- qui en a la responsabilité,
- qui va le faire,
- les moyens (matériels et humains) à mettre en oeuvre,
- comment mesurer les résultats, en vue de satisfaire:
- les exigences pour la qualité pour les produits et services, les projets, les conventions et les contrats,
- les exigences du système qualité.

**Politique qualité**

Orientations et objectifs généraux d'un organisme concernant la qualité, tels qu'ils sont exprimés formellement par la direction du système qualité.

**Pré-désinfection (improprement appelée décontamination)**

Premier traitement à effectuer sur les objets et matériels souillés par des matières organiques dans le but de diminuer la population de micro-organismes et de faciliter le nettoyage ultérieur. La pré-désinfection a également pour but de protéger le personnel lors de la manipulation des instruments. Elle permet aussi d'éviter la

contamination de l'environnement. Le produit utilisé ne doit pas être lui-même fixateur de protéines. (Guide de bonnes pratiques de désinfection des dispositifs médicaux, ministère de l'emploi et de la solidarité – secrétariat d'Etat à la santé, 1998).

### **Procédé spécial**

Procédé dont les résultats ne peuvent pas être entièrement vérifiés par un contrôle et un essai du produit effectués par la suite et où, par exemple, des déficiences dans le procédé ne peuvent apparaître qu'après utilisation du produit.

### **Procédure**

Manière spécifiée d'accomplir une activité spécifiée. Dans de nombreux cas, les procédures sont exprimées par des documents (par exemple, procédures d'un système qualité). Lorsqu'une procédure est exprimée par un document, il est préférable d'utiliser le terme « procédure écrite ».

Une procédure écrite comporte généralement l'objet et le domaine d'application d'une activité: - ce qui doit être fait et qui doit le faire,

- quand, où et comment cela doit être fait,
- quels matériels, équipements et documents doivent être utilisés,
- comment cela doit être maîtrisé et enregistré. La procédure peut être complétée par des instructions de travail détaillant l'action à accomplir.

### **Processus, procédé**

Ensemble de moyens et d'activités liés qui transforment des éléments entrant en éléments sortant. Ces moyens peuvent inclure le personnel, les finances, les installations, les équipements, les techniques et les méthodes.

### **Qualification**

Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus

### **Qualité**

Ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.), la qualité en matière de santé consiste à délivrer à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en terme de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût, pour un même résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en terme de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins.

### **Quarantaine**

Situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

### **Référentiel**

Ensemble d'éléments formant un système de référence : ensemble des éléments liés à ce système. Texte énonçant un ensemble d'exigences auxquelles un système d'assurance qualité doit répondre, à la demande des clients, ou en vue d'une certification.

### **Responsable assurance qualité**

Personne chargée de s'assurer de la mise en place et du bon fonctionnement du système qualité.

### **Spécification**

Document énonçant des exigences.

1. Il convient d'utiliser un qualificatif pour préciser le type de spécification, comme par exemple «spécification de produit», «spécification d'essai».
2. Il convient qu'une spécification contienne des dessins, des modèles ou autres documents appropriés ou qu'elle en indique la référence. Il convient également qu'elle indique les moyens et les critères suivant lesquels la conformité peut être vérifiée.

### **Stérilité**

Absence de tout micro-organisme viable.

### **Système qualité**

Ensemble de l'organisation, des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en oeuvre la gestion de la qualité.

### **Traçabilité**

Aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'une entité au moyen d'identifications enregistrées.

### **Traitement d'une non conformité**

Action à entreprendre vis-à-vis d'une entité présentant une non conformité en vue de résoudre cette dernière.

### **Validation**

Confirmation par examen et apport de preuves tangibles que la mise en oeuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

### **Vérification**

Confirmation par examen et apport de preuves tangibles que les exigences spécifiées ont été satisfaites.

## **Chapitre 1 - Gestion de la qualité**

### **1.1. Principe**

#### **1.1.1. Politique qualité**

La politique qualité de l'établissement est définie dans le cadre de l'organisation générale de ce dernier. La politique qualité de la pharmacie à usage intérieur intègre les objectifs généraux de l'établissement et ceux qui lui ont été fixés par les autorités de tutelle. Elle définit des objectifs pertinents et mobilisateurs avec l'engagement des personnels concernés.

La prestation de soins, incluant un diagnostic et un traitement, est l'activité dominante des établissements. La gestion correcte des interfaces entre les unités de soins et les autres services est un des objectifs de la mise en place du système qualité. La pharmacie à usage intérieur a une incidence importante sur la qualité des soins apportés aux patients.

La politique qualité permet de définir les objectifs à atteindre et les étapes pour y parvenir.

#### **1.1.2. Système qualité**

Le système qualité de la pharmacie à usage intérieur s'intègre dans celui de l'établissement.

Le pharmacien assurant la gérance est le responsable du système qualité des activités de la pharmacie à usage intérieur sauf dispositions réglementaires contraires pour certaines activités. Il dispose des moyens nécessaires ; il s'appuie sur un personnel qualifié afin de garantir que le produit, le service rendu, l'activité et la prestation sont conformes aux objectifs et obligations de la pharmacie à usage intérieur et de l'établissement ainsi qu'aux besoins et attentes des patients.

Le système qualité est l'ensemble constitué par l'organisation, les processus, les procédures et les moyens nécessaires pour la mise en oeuvre de la gestion de la qualité. C'est dans ce système que s'inscrivent les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH).

La nécessité de s'organiser et de maîtriser les moyens mis à disposition implique que des directives claires et des informations précises soient écrites et connues. L'étendue et le niveau de détail des procédures dépendent de la complexité des tâches, de la compétence et de la formation du personnel impliqué.

Le système qualité, suffisamment formalisé, sans excès, permet d'entretenir une dynamique d'amélioration. La mise en place d'un système qualité permet de diffuser l'information comportant notamment les procédures, en les rendant et les maintenant claires, fiables, accessibles, pour que, à tous les niveaux, les bonnes décisions soient prises et appliquées.

Le système qualité mis en place au niveau de la pharmacie à usage intérieur est cohérent avec l'organisation des services de l'établissement qui peuvent avoir une incidence sur ses activités ou ses prestations.

### **1.2. Organisation**

La responsabilité, l'autorité et les relations entre les personnes qui dirigent, exécutent et vérifient des tâches qui ont une incidence sur la qualité sont définies par écrit.

Le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur met en place un système qualité pour les activités propres à la pharmacie à usage intérieur.

Lorsque l'activité transversale de l'établissement (par exemple : le circuit du médicament ou la stérilisation des dispositifs médicaux) comporte une activité propre à la pharmacie à usage intérieur, celle-ci met en place un système qualité compatible et complémentaire avec celui de l'établissement.

L'organisation du système qualité repose sur l'identification et l'évaluation de tous les moyens nécessaires à l'exécution et à la vérification des tâches afin de fournir des prestations conformes à la réglementation et aux exigences sur lesquelles l'établissement s'est engagé. Ces moyens, mis en place dans le cadre de la politique générale de l'établissement, constitués par le personnel, les équipements et les locaux, sont organisés, maîtrisés, adaptés et évolutifs.

Le pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur s'assure, avec une fréquence qu'il définit, mais au moins annuelle, que le système qualité demeure approprié et efficace.

Le système qualité génère des enregistrements relatifs à la qualité. Ces enregistrements constituent la preuve que le système qualité prévu est bien mis en oeuvre, que les activités ont été effectuées et que les résultats attendus ont été obtenus.

Les informations enregistrées sont des sources de réflexion pour la mise en oeuvre éventuelle d'actions préventives ou correctives.

Des contrôles sont effectués, selon des procédures définies, afin de vérifier que les produits et les services fournis par la pharmacie sont conformes aux exigences réglementaires et aux objectifs de l'établissement et de la pharmacie à usage intérieur.

Un enregistrement écrit de cette vérification est consigné et conservé.

### **1.3. Documentation**

#### **1.3.1. Définition**

Des documents écrits, clairs, utiles et exploitables dans le temps évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales.

La documentation est un outil de transmission et de conservation de l'information. Tous les documents nécessaires et suffisants au fonctionnement efficace de la pharmacie à usage intérieur et du système qualité sont gérés de manière cohérente selon des procédures appropriées.

Les documents se présentent, en fonction des textes réglementaires en vigueur, sur tout support approprié (papier ou informatique).

Les informations qui permettent de suivre un produit, une prestation ou une opération, d'en assurer la traçabilité et de participer aux systèmes de vigilance sont enregistrées.

Une procédure organise tout le système documentaire ; tout document est :

- créé, référencé, daté (la date à retenir est la date d'approbation si elle est différente de la date de création; la date d'application est également mentionnée) ;
- signé par chacune des personnes compétentes qui l'ont rédigé, validé et approuvé ;
- connu, compris et accessible à chaque personne qui l'utilise ;
- modifié en tant que de besoin par les personnes compétentes et autorisées ; il porte alors une nouvelle référence et fait l'objet du même plan de diffusion que le document précédent qui est systématiquement retiré et archivé.

La traçabilité de la diffusion des documents, essentielle pour le maintien de la qualité, fait l'objet d'une particulière attention. La liste des destinataires, l'enregistrement de la réception ou du rendu du document font partie de la traçabilité.

#### **1.3.2. Différents types de documents**

Les différents types de documents sont hiérarchisés selon l'organisation définie ci-après.



#### **1.3.2.1. Manuel qualité**

Le manuel qualité énonce la politique qualité et décrit le système qualité mis en place.

Le titre et l'objet du manuel indiquent le champ d'application.

Il comporte au minimum :

- l'exposé de la politique qualité, les objectifs qualité,
- l'organigramme, les responsabilités et les relations entre les personnes qui dirigent, effectuent et vérifient les activités qui ont une incidence sur la qualité,
- l'organisation du système qualité mis en place avec le sommaire des procédures.

Il est mis à jour en fonction des évolutions du système qualité.

#### **1.3.2.2. Procédures écrites**

Une procédure écrite comporte pour une activité l'objet et le domaine d'application. Elle indique qui fait quoi, quand, où et comment, avec quels matériels, équipements, quels documents et comment ce qui est fait est maîtrisé et enregistré.

Sa réelle mise en oeuvre est démontrée par des enregistrements adaptés et pertinents.

La procédure est rédigée et présentée afin de s'adapter à la complexité des tâches et des méthodes utilisées, ainsi qu'aux compétences et à la formation du personnel.

Elle est à la fois la mémoire de l'organisation, un outil de formation et la référence interne sur laquelle s'appuient les auto-évaluations et les audits.

#### **1.3.2.3. Instructions - documents opérationnels - modes opératoires**

Le détail de l'action à accomplir peut être défini par une instruction, un document opérationnel ou un mode opératoire lorsque la procédure le nécessite et le prévoit.

#### **1.3.2.4. Documents d'enregistrement**

Les documents d'enregistrement permettent de prouver que le produit a été obtenu ou que l'opération a été réalisée conformément aux exigences préalablement définies par écrit.

### **1.3.3. Maîtrise des documents**

#### **1.3.3.1. Création et modification**

La procédure de maîtrise des documents permet de s'assurer que lors de leur création et de leur modification, les documents comportent toutes les mentions définies.

Une liste datée indiquant les versions en vigueur des documents est établie.

#### **1.3.3.2. Gestion et diffusion**

La procédure de maîtrise des documents indique également :

- les modalités de diffusion des documents afin qu'ils soient connus, compris et accessibles et que seule la version en vigueur soit utilisée,
- le nombre de copies autorisées et diffusées ainsi que leur localisation, leurs destinataires et leurs utilisateurs,
- le mode d'identification, de conservation, de localisation et de classement des originaux,
- le mode de retrait des documents périmés.

#### **1.3.3.3. Archivage**

La procédure de maîtrise des documents concernant le système qualité décrit :

- les documents à archiver,
- le responsable de l'archivage,
- la durée de l'archivage,
- les modalités pratiques de l'archivage, ainsi que les modalités de conservation et de protection.

Les dispositions de cette procédure sont conformes à la réglementation en vigueur.

#### **1.4. Maîtrise de la non conformité**

Lorsque la prestation ou le produit fabriqué ne sont pas conformes aux exigences, les procédures de maîtrise de non conformité s'appliquent.

La maîtrise d'une non conformité comporte :

- son identification,
- sa documentation,
- l'évaluation de ses conséquences,
- son traitement par une action corrective,
- sa notification aux personnes concernées,
- le suivi des actions correctives.

La maîtrise de la non conformité comprend, si nécessaire, la suspension du service ou de la prestation non conforme ainsi que le retrait et l'isolement du produit non conforme.

Les actions préventives consistent à maîtriser les causes d'une non conformité ou d'un défaut et de tout autre événement indésirable (potentiel) pour éviter qu'ils ne se produisent. Pour ce faire, toutes les sources d'informations relatives à la qualité (réglementation, enregistrements, ...) sont prises en compte.

Les actions correctives visent à empêcher le renouvellement des non conformités en éliminant leurs causes.

Les actions préventives et correctives permettent de réduire progressivement ou de limiter les conséquences organisationnelles, financières et humaines de la non qualité, elles sont enregistrées.

#### **1.5. Auto-évaluation**

L'auto-évaluation est un examen détaillé et périodique des conditions et procédures de travail en usage en vue de vérifier leur niveau d'application.

L'auto-évaluation de la pharmacie à usage intérieur est effectuée par le responsable de la structure à évaluer ou par une personne qu'il désigne appartenant à cette structure. L'auto-évaluation fait l'objet d'un compte-rendu enregistré.

#### **1.6. Audit interne**

L'audit interne est un examen méthodique et indépendant effectué en vue de déterminer si les activités et les résultats obtenus satisfont à la politique qualité, si les dispositions adéquates sont mises en oeuvre de façon effective et si elles sont aptes à atteindre les objectifs définis.

L'audit interne est effectué conformément à des procédures documentées. Il est programmé d'une part en fonction de la nature et de l'importance de l'activité et, d'autre part, des résultats des audits précédents.

L'audit interne est conduit par des personnes compétentes dans le domaine à auditer, n'ayant pas d'implication directe dans les secteurs à auditer et en coopération avec le personnel de ces secteurs. L'audit est conduit dans un esprit de coopération, permettant de mettre à jour des faits qui échappent à l'observation courante et de déceler des causes potentielles d'anomalie.

L'audit interne fait l'objet d'un rapport écrit. Le responsable de l'activité auditée présente ses observations, l'auditeur conclut dans un rapport final et propose des actions correctives.

#### **1.7. Formation à la qualité**

Les besoins en formation sont identifiés et la formation de tout le personnel chargé d'une activité ayant une incidence sur la qualité est assurée.

## Chapitre 2 - Personnel

### 2.1. Principe

La mise en place et le maintien d'un système permettant d'assurer la qualité reposent sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, la pharmacie à usage intérieur dispose d'un personnel qualifié, compétent et en nombre suffisant pour mener à bien les missions définies par le code de la santé publique ainsi que celles qui lui sont confiées dans le cadre de l'organisation générale de l'établissement.

Les responsabilités individuelles sont comprises par chacun des membres du personnel et définies par écrit. L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne n'entraîne aucun risque pour la qualité, elle est adaptée à ses compétences et à sa disponibilité. Tous les membres du personnel connaissent et appliquent les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière qui les concernent. Chacun des membres du personnel bénéficie d'une formation initiale et continue adaptée aux tâches qui lui sont confiées. Des instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée sont édictées.

L'ensemble du personnel de la pharmacie à usage intérieur est soumis aux dispositions de l'article L.226-13 du code pénal concernant le secret professionnel.

### 2.2. Généralités

La gérance d'une pharmacie à usage intérieur est assurée par un pharmacien qui est assisté, en tant que de besoin, par un ou plusieurs pharmaciens dont il définit par écrit les attributions.

Les pharmaciens de la pharmacie à usage intérieur exercent personnellement leur profession. Ils peuvent se faire aider par des préparateurs en pharmacie qui exercent leurs fonctions sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien.

D'autres catégories de personnel peuvent être affectées à la pharmacie à usage intérieur pour y effectuer, sous la responsabilité du pharmacien, des tâches particulières : cadres infirmiers, infirmiers, aides-soignants, agents hospitaliers, techniciens de laboratoire, secrétaires, agents administratifs...

Les préparateurs en pharmacie peuvent se voir confier des missions d'encadrement et des actions de formation.

Les pharmacies à usage intérieur autorisées accueillent des internes en pharmacie et des étudiants hospitaliers en pharmacie. L'interne en pharmacie participe à l'ensemble des activités du service dans lequel il est affecté, par délégation et sous la responsabilité du pharmacien auprès duquel il est placé.

Les étudiants hospitaliers en pharmacie participent à l'activité de la pharmacie sous la responsabilité des pharmaciens et sous la surveillance des internes en pharmacie.

### 2.3. Organisation

Un organigramme précis de la pharmacie à usage intérieur est établi.

Des fiches de fonction écrites définissent les tâches spécifiques des membres du personnel assumant des responsabilités ; ils sont investis de l'autorité nécessaire pour les exercer. Leurs fonctions peuvent être déléguées à d'autres personnels désignés et possédant des qualifications adéquates. Il n'y a pas de lacune ou de double emploi inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné.

Des fiches de poste définissent chaque poste de travail.

### 2.4. Hygiène du personnel

Des instructions détaillées consacrées à l'hygiène sont établies et adaptées aux différentes activités. Elles comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures sont comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans certaines zones définies.

L'affectation à des activités ayant une incidence sur la qualité des prestations doit tenir compte de l'état de santé du personnel.

Il est interdit de manger, de boire, de fumer, d'introduire et de conserver des denrées alimentaires ainsi que des médicaments personnels en dehors des zones prévues à cet effet.

## 2.5. Protection du personnel

Tout membre du personnel subit une visite médicale d'embauche dont le niveau d'exigence peut varier selon les activités à effectuer. Des visites supplémentaires, autant que nécessaire, sont pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.

Les mesures de protection adaptées sont déterminées pour les activités de la pharmacie à usage intérieur qui le nécessitent, en fonction des textes en vigueur, en liaison avec le médecin du travail et, le cas échéant, le Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail (CHSCT).

Le matériel nécessaire à la mise en oeuvre de ces mesures est à la disposition du personnel.

## 2.6. Formation du personnel

Tout membre du personnel de la pharmacie à usage intérieur, quelle que soit sa qualification, bénéficie d'une formation initiale et d'une formation continue adaptées aux tâches qui lui sont confiées.

Il a le devoir d'actualiser ses connaissances dans son domaine et dans tout domaine relevant de son activité.

Il a accès à toute la documentation nécessaire relative à son activité.

Sa formation continue est définie et planifiée en fonction des objectifs et des besoins de la pharmacie à usage intérieur. Elle est enregistrée et évaluée périodiquement et en tant que de besoin pour toute tâche nouvelle ou particulière.

Le remplacement du personnel en formation est assuré par un personnel de qualification équivalente.

# Chapitre 3 – Locaux et matériel

## 3.1. Principe

La pharmacie à usage intérieur est implantée et organisée de manière à permettre des liaisons rapides et fiables avec les services cliniques et tous lieux où sont utilisés des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et autres produits gérés par la pharmacie. Elle dispose en outre de tous les moyens matériels et logistiques pour répondre à chacune des missions définies à l'article L. 5126-5 du code de la santé publique et autorisées.

Le dernier alinéa de l'article R. 5104-9 du code de la santé publique prévoit qu'une pharmacie à usage intérieur peut disposer de locaux implantés sur plusieurs emplacements distincts situés dans un même site géographique. En vertu de ces dispositions, les pharmacies à usage intérieur, autres que celles dont l'article R. 5104-12 du même code précise qu'elles sont exclusivement chargées de missions d'approvisionnement ou de la stérilisation des dispositifs médicaux, peuvent notamment organiser une ou plusieurs antennes pharmaceutiques sur leur site géographique d'implantation. On entend par antennes pharmaceutiques des locaux situés à proximité des unités utilisatrices, disposant de pharmaciens et de préparateurs en nombre suffisant pour répondre aux besoins de ces unités.

A l'exception du stockage de produits soumis à une réglementation particulière, comme les gaz médicaux ou les produits inflammables, l'ensemble des locaux de pharmacie est de préférence situé en un seul lieu pour favoriser une bonne efficacité des prestations pharmaceutiques.

Les locaux sont situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir à chacune des activités de la pharmacie à usage intérieur, aux exigences de l'assurance de la qualité et de la réglementation en vigueur. Leur conception, leur plan, leur surface, leur agencement, et leur utilisation permettent d'assurer dans les meilleures conditions la préparation, le stockage, la circulation et la conservation des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et de tous les produits dont la pharmacie a la charge ainsi que leur dispensation, en évitant toute atteinte à la qualité de ces produits. Les locaux permettent d'assurer toutes les tâches administratives et autres, incombant à un service de pharmacie, de préserver le secret professionnel, de respecter le droit des malades et d'assurer la sécurité des personnes.

Les recommandations figurant dans ce chapitre ne se substituent pas aux exigences spécifiques à certaines activités de préparation et de contrôle décrites dans les lignes directrices particulières.

### 3.2. Généralités

L'isolation, l'éclairage, la température, l'hygrométrie et la ventilation des locaux sont appropriés afin d'assurer une bonne conservation et la protection des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et des autres produits détenus, ainsi que de bonnes conditions de travail du personnel.

Les sols, murs, plafonds et autres surfaces apparentes sont conçus pour permettre un nettoyage et, le cas échéant, une désinfection aisée. Les locaux ne permettent pas l'entrée d'insectes, ni d'animaux.

Les locaux disposent des aménagements et installations adaptés à l'hygiène, à la protection et à la sécurité du personnel compte tenu de la nature des produits détenus et manipulés. Ils permettent d'éviter les contaminations biologiques, radio-isotopiques et chimiques. Cette protection est assurée à tout moment même en dehors des horaires d'ouverture.

La manipulation des produits susceptibles de présenter une toxicité, qu'il s'agisse de principes actifs, de réactifs, de produits nécessaires au fonctionnement et à la maintenance du matériel, de produits de nettoyage et de désinfection, fait l'objet de précautions particulières qui doivent être connues, affichées et assorties des mesures à prendre en cas d'accident.

Les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits font l'objet d'une qualification adéquate.

L'entretien et la maintenance des locaux et des matériels, ainsi que l'élimination des déchets sont assurés selon des procédures écrites et détaillées. Les réparations et l'entretien ne présentent aucun risque pour les personnes et les produits.

Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements sont installés de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices, ni de surfaces difficiles à nettoyer.

Des mesures sont prises en vue de contrôler l'entrée des personnes non autorisées dans la pharmacie à usage intérieur elle-même ainsi que dans certaines zones. Les locaux disposent d'une protection efficace contre tout risque d'effraction, complétée par des systèmes et une organisation appropriés de la surveillance.

Les modalités d'organisation et de fonctionnement de la pharmacie (noms des pharmaciens, horaires d'ouverture...) font l'objet d'un affichage approprié, en tant que de besoin, à l'entrée de la pharmacie à usage intérieur et aux entrées des locaux qui en dépendent, en particulier ceux destinés à la dispensation aux patients ambulatoires.

### 3.3. Locaux

#### 3.3.1. Organisation générale

Dans la pharmacie à usage intérieur sont exercées des activités de différentes natures exigeant pour chacune d'elle des locaux ou zones spécifiques et adaptés.

La pharmacie à usage intérieur comporte des espaces de confidentialité, en particulier pour l'exercice des activités soumises au secret professionnel.

La documentation réglementaire, scientifique, technique et commerciale est localisée dans un lieu de superficie suffisante permettant son regroupement, son exploitation et sa consultation notamment informatisée.

La pharmacie à usage intérieur comprend des espaces réservés, spécifiques et adaptés aux archivages, garantissant la confidentialité et la conservation des données selon la réglementation en vigueur.

Une zone de stockage différenciée et sécurisée est prévue pour les produits refusés par la pharmacie à usage intérieur, les produits rappelés par le ministre chargé de la santé, le directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), ou le responsable de la mise sur le marché ainsi que les produits périmés.

Les fonctions d'enseignement et de recherche, le cas échéant, bénéficient de locaux appropriés au nombre d'étudiants et de chercheurs.

### **3.3.2. Zone de préparation**

#### ***3.3.2.1. Locaux de préparation des médicaments***

Les locaux de préparation des médicaments comportent au minimum une pièce fermée à usage de « préparatoire » équipée en fonction des besoins. Les matières premières et les articles de conditionnement sont stockés dans des zones de réserve permettant leur bonne conservation dans des conditions de sécurité conformes à la réglementation en vigueur et aux recommandations du fournisseur.

Les substances et préparations dangereuses (classées dans les catégories très toxiques, toxiques, irritantes non corrosives, cancérogènes, tératogènes ou mutagènes) sont stockées conformément à la réglementation des substances vénéneuses dans des zones d'accès contrôlé, séparées des autres substances ou préparations. Ces produits sont maintenus dans leur emballage d'origine comportant l'étiquetage approprié.

Une zone de quarantaine est prévue pour les produits en attente de contrôle : matières premières, articles de conditionnement, préparations...

La zone ou le local de conditionnement des médicaments est conçu et organisé de façon à éviter tout risque de confusion ou de contamination. Une zone ou un local est dédié à l'activité de conditionnement unitaire et de surconditionnement des spécialités pharmaceutiques dont le conditionnement n'est pas adapté à la dispensation et des préparations, en tant que de besoin.

Ces zones ou locaux sont disposés selon l'ordre logique des opérations de préparation effectuées et selon les niveaux de propreté requise. Chaque poste de travail dispose d'une surface suffisante et est organisé pour éviter les erreurs et les contaminations croisées.

Les sols, les murs et autres surfaces sont lisses, imperméables et sans fissure afin de réduire l'accumulation de particules et de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants. Les plafonds sont étanches et lisses.

Une zone ou un local de nettoyage du matériel, adapté à l'activité, est installé à proximité immédiate « du préparatoire » ainsi qu'une zone de rangement propre et sèche.

Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements sont installés de façon à ne pas créer de recoins et orifices, ni de surfaces difficiles à nettoyer.

Les canalisations d'évacuation sont de taille convenable et munies de siphons anti-retour.

Les canalisations ouvertes sont évitées dans la mesure du possible, mais, lorsqu'elles se justifient, elles sont peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.

Des locaux, des installations et des équipements spécifiques sont réservés à :

- la préparation des médicaments qui doivent être stériles ;
- la préparation de médicaments à risques ou particulièrement dangereux (comme, par exemple, les médicaments radiopharmaceutiques, les médicaments anticancéreux...).

#### ***3.3.2.2. Locaux de préparation des dispositifs médicaux stériles***

Voir ligne directrice particulière n°1: « préparation des dispositifs médicaux stériles ».

#### ***3.3.2.3. Locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques***

Ils doivent répondre à la réglementation en vigueur.

### **3.3.3. Zones de réception, de stockage, de distribution et de dispensation**

La pharmacie dispose d'aires de réception, de stockage, de distribution et de dispensation adaptées à son activité.

La conception des locaux est adaptée à une réalisation rationnelle de la distribution des produits fournis par la pharmacie et à la dispensation des médicaments.

Leur superficie et leur agencement permettent :

- la circulation aisée, le nettoyage et éventuellement la désinfection du matériel de manutention, des contenants utilisés pour la distribution (chariots, bacs d'acheminement dans les services, piluliers pour la dispensation nominative...),

- la saisie informatisée des données,
- l'automatisation des opérations de dispensation, le cas échéant,
- le traitement de ces données.

### **3.3.3.1. Locaux ou zones réservés à la réception**

De préférence attenant à la pharmacie, les locaux ou zones réservés à la réception sont pourvus d'une aire de déchargement facilement accessible et d'une zone réservée à la mise en quarantaine des produits nécessitant un contrôle préalable.

L'aire de déchargement est adaptée au volume et à la nature des marchandises à recevoir.

Le sas de réception est de taille suffisante pour réceptionner les marchandises, contenir le matériel de manutention adapté, assurer la chaîne du froid, permettre le nettoyage des produits livrés, si nécessaire, et traiter les déchets générés par leur manutention.

La pharmacie à usage intérieur dispose d'un local ou tout autre moyen permettant d'assurer l'isolement et la bonne conservation des médicaments et autres produits lorsque leur livraison a lieu exceptionnellement en dehors de ses heures d'ouverture.

Un local particulier et adapté est réservé à la livraison des gaz à usage médical. Ce local peut être également celui réservé au stockage des gaz à usage médical.

### **3.3.3.2. Locaux de stockage, de distribution et de dispensation**

#### **3.3.3.2.1. Locaux de stockage**

Les locaux de stockage sont situés, dans la mesure du possible, dans la continuité immédiate de la zone de réception. Ils sont divisés en plusieurs zones spécialisées en fonction de la nature des produits détenus. Des zones ou des locaux spécifiques et de taille adaptée sont prévus pour les échantillothèques notamment de matières premières, préparations hospitalières, préparations officinales et produits en cours de marché. Leurs dimensions permettent un aménagement intérieur assurant une circulation facile et un rangement fonctionnel.

Les surfaces apparentes des locaux de stockage sont lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire l'accumulation de particules et de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants. Les plafonds sont étanches et lisses.

Les équipements de stockage à basse température sont proportionnés aux besoins et pourvus de systèmes de contrôle et de sécurité qualifiés (alarmes, enregistrements...). Un système de secours est prévu en cas de panne. Ces équipements sont exclusivement affectés au stockage des produits pharmaceutiques. Ils ne contiennent ni boissons, ni aliments.

Les médicaments, dispositifs médicaux et produits utilisés dans le cadre d'essais cliniques sont conservés dans des locaux, armoires, réfrigérateurs et congélateurs de dimensions et de capacités suffisantes, sécurisés, placés dans des zones d'accès contrôlé.

Les médicaments et produits inflammables sont stockés conformément au règlement de sécurité contre l'incendie relatif aux établissements recevant du public qui précise les conditions auxquelles les locaux doivent satisfaire en fonction du volume et de la nature des produits stockés.

Les dispositifs médicaux stériles sont souvent volumineux et fragiles. Leur emballage possède une consistance, un aspect, une résistance au choc et à la déchirure variables et font l'objet de la plus grande attention pour éviter la perte de l'état stérile. Ils sont stockés dans des locaux d'un volume suffisant pour permettre de les conserver dans leur emballage secondaire.

Les gaz à usage médical sont stockés conformément au règlement de sécurité contre l'incendie relatif aux établissements recevant du public. Les locaux, sécurisés, inaccessibles au public et au personnel non autorisé, permettent un stockage des bouteilles à l'abri des intempéries et à une température compatible avec la sécurité, leur conservation et les exigences indiquées par le fournisseur. Les zones de stockage sont propres, sèches, bien ventilées, réservées à cet usage et situées de préférence près de la pharmacie à usage intérieur afin de faciliter le contrôle, la dispensation et la traçabilité. L'agencement des zones de stockage permet non seulement la séparation des différents gaz et des bouteilles pleines et vides mais également la rotation des stocks.

Les centrales et les récipients cryogéniques de gros volume sont d'accès limité aux seuls agents autorisés.

Les matières premières, préparations et spécialités pharmaceutiques classées comme stupéfiants sont détenues dans des locaux fermant à clef et munis d'un système d'alerte ou de sécurité renforcé contre toute tentative d'effraction, relié à un poste de sécurité.

L'utilisation d'une armoire ou chambre forte ou d'un coffre-fort scellé est recommandée.

Dans tous les cas, ces armoires et dispositifs de rangement ne contiennent que ces produits. Seul un personnel qualifié et dûment autorisé a accès au stock de stupéfiants. L'emplacement protégé des clés et les codes d'ouverture ne sont connus que du nombre le plus restreint possible d'agents.

#### *3.3.3.2.2. Locaux ou zones de distribution et de dispensation*

Les locaux ou zones de distribution et de dispensation des médicaments permettent une préparation aisée des demandes des services et la mise en place des structures nécessaires à l'application de l'arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 5126-1 du code de la santé publique et des référentiels de dispensation. Ces locaux ou zones autorisent, par exemple, la mise en place de postes de cueillette fonctionnels et en nombre adapté à l'activité de dispensation. La surface nécessaire au stockage momentané des chariots de distribution ou armoires roulantes des services et des chariots de dispensation est prévue. Des aires de dispensation peuvent être localisées dans des antennes pharmaceutiques. Un système adapté aux demandes urgentes peut être aménagé, avec une zone d'attente sécurisée pour le personnel non autorisé à entrer dans la pharmacie. Une procédure écrite en fixe le fonctionnement.

Les locaux ou zones de distribution des dispositifs médicaux stériles sont adaptés au mode de distribution choisi dans le respect de la réglementation et permettent leur livraison dans leur emballage secondaire.

Si les unités d'emploi doivent être extraites de leur emballage secondaire, leur protection est assurée de façon à maintenir les qualités de l'emballage primaire et du dispositif médical stérile. Si elles sont réemballées dans un nouvel emballage secondaire, les mentions figurant sur le précédent emballage secondaire sont reportées sur le nouvel emballage secondaire.

La dispensation au public des médicaments ou produits en application des articles L. 5126-2, L. 5126-4, L. 6112-6 est organisée dans des locaux spécifiques convenablement équipés, disposant de sanitaires à proximité, comportant une zone d'attente, concourant à la qualité de l'acte de dispensation et garantissant le respect du secret professionnel et de la confidentialité ainsi que la sécurité du personnel concerné et du public. Celui-ci n'a pas accès aux autres locaux de la pharmacie à usage intérieur. L'accès à ces locaux est facilité par un fléchage clair et lisible. Les médicaments sont dispensés dans des emballages permettant le respect de la confidentialité.

#### **3.3.4. Locaux destinés aux contrôles**

Les contrôles physicochimiques des médicaments, de l'eau pour dialyse et des dispositifs médicaux stériles, les contrôles microbiologiques, les dosages de médicaments et recherches de toxiques sont réalisés dans des locaux séparés et adaptés. Ils ne sont accessibles qu'au personnel autorisé.

Ils sont séparés des autres zones. Les laboratoires de contrôle microbiologique sont séparés des autres. Ils répondent aux exigences de la réglementation en vigueur.

Les locaux de contrôle sont conçus en vue de leur usage. Ils sont suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable est prévue pour les échantillons et les dossiers.

Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger les appareils sensibles des vibrations, des interférences électriques, magnétiques ou de l'humidité par exemple.

Les différentes activités réalisées à l'intérieur de ces locaux sont clairement délimitées et séparées.

Une zone ou un local de nettoyage et de désinfection, le cas échéant, adapté à l'activité est installé à proximité immédiate des locaux de contrôle.

Les murs, plafonds, sols et paillasses sont en matériaux appropriés à leurs fonctions et résistants, faciles à nettoyer et à désinfecter, le cas échéant.



### 3.3.5. Parties communes réservées au personnel

Les sanitaires, vestiaires, locaux d'entretien et salle de détente sont prévus en conformité avec le code du travail et les règlements de sécurité. Séparés des locaux et zones d'activités pharmaceutiques, ils sont conçus et situés dans ou à proximité des services.

### 3.4. Matériel

La pharmacie à usage intérieur dispose de moyens de communication lui permettant d'assurer les missions de vigilance, d'information, d'analyse pharmaceutique des ordonnances et de formation qui lui sont dévolues : téléphone, télécopie, accès aux banques de données spécialisées (minitel, internet...).

Le matériel informatique et les logiciels sont conçus et installés de façon à éviter les erreurs, permettre le traitement des demandes urgentes, respecter le secret médical et la discrétion professionnelle. Ils permettent la sauvegarde et l'archivage de ces données conformément à la législation en vigueur. Le nombre de postes informatisés est adapté à l'activité et à l'effectif du personnel concerné. En cas de panne informatique, une solution manuelle, décrite par une procédure écrite et détaillée, permet la continuité de l'approvisionnement en médicaments et dispositifs médicaux stériles.

Les informations sont accessibles et consultables par les seules personnes autorisées dans le respect du secret professionnel pendant toute la durée de leur conservation. Pour les données nominatives, une procédure prévoit le droit d'accès et de rectification en application de la loi 78-17 du 14 janvier 1978 dite « informatique et libertés ».

Le matériel informatique et les logiciels sont prévus pour s'intégrer dans le système d'information de l'établissement et permettre l'informatisation du circuit des produits gérés par la pharmacie. Toute modification des informations contenues, du système ou du programme informatique est effectuée par des personnes autorisées et selon une procédure établie. Elle est enregistrée et transmise au pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur.

Le matériel de préparation, de contrôle, de distribution, de dispensation et de transport est conçu, validé et entretenu en fonction de ses objectifs et de sa destination ; il est installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination. La conception et l'installation de ces matériels permettent un nettoyage facile et minutieux, selon des procédures écrites détaillées. Le matériel de lavage et de nettoyage est choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination. Le matériel de transport est muni de systèmes d'inviolabilité.

Le matériel de préparation ne présente aucun risque pour le personnel et les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés.

Les balances et le matériel de mesure sont de portée et de précision appropriées aux opérations de préparation et de contrôle.

Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle est étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes-rendus de ces contrôles sont conservés.

Les tuyaux et les robinets inamovibles sont clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens de circulation du fluide.

Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau sont désinfectées conformément à des procédures écrites ; celles-ci précisent les contrôles, les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les modalités à respecter.

Le matériel défectueux est retiré des zones de préparation et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

Des procédures écrites précisent pour chaque type de matériel les modalités de fonctionnement et de qualification, en tant que de besoin, ainsi que les modalités d'entretien, de réparation et de remplacement en cas de panne. L'ensemble de ces opérations ainsi que les visites d'entretien et de réparation du constructeur ou de l'organisme de maintenance sont enregistrés dans un système documentaire affecté à chaque instrument. Les notices d'utilisation et de maintenance sont mises à disposition du personnel utilisateur.

## Ligne directrice particulière n° 1

### Préparation des Dispositifs Médicaux Stériles

#### 1. Principe

L'objectif de la préparation des dispositifs médicaux stériles est de supprimer tout risque infectieux qui leur soit imputable. La stérilité est l'absence de tout micro-organisme viable. Pour qu'un dispositif ayant subi une stérilisation puisse être étiqueté stérile", la probabilité théorique qu'un micro-organisme viable soit présent doit être inférieure ou égale à 1 pour 10<sup>6</sup>.

Les étapes préalables à la stérilisation visent à réduire les contaminations microbiennes, chimiques et particulières ainsi que la présence de substances pyrogènes.

L'inactivation des Agents Transmissibles Non Conventionnels (A.T.N.C.), dont l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, fait l'objet de traitements spécifiques non décrits dans les présentes bonnes pratiques. Ces traitements spécifiques sont impérativement appliqués à chacune des étapes de la préparation des dispositifs médicaux stériles, en tant que de besoin.

#### 2. Généralités

La mise en place d'un système permettant d'assurer la qualité de la préparation des dispositifs médicaux stériles est obligatoire. Pour cela, il convient de se référer également aux chapitres généraux ainsi qu'aux normes dont la liste est publiée par arrêté du ministre chargé de la santé.

L'établissement, après avis du pharmacien assurant la gérance, met en place une organisation de la préparation des dispositifs médicaux stériles adaptée à ses besoins.

Si un établissement de santé ou un syndicat interhospitalier assure la préparation des dispositifs médicaux stériles, la pharmacie à usage intérieur doit disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires. Pour faciliter la mise en place d'un système permettant d'assurer la qualité, la centralisation (si possible au voisinage des blocs opératoires) de la stérilisation des dispositifs médicaux, permettant le regroupement des moyens et des compétences, est à privilégier en particulier pour les nouvelles installations.

#### 3. Organisation générale et responsabilités

La stérilité d'un dispositif médical est déterminée par l'ensemble des opérations nécessaires à l'obtention et au maintien de l'état stérile de ce dispositif. Les opérations de stérilisation des dispositifs médicaux comportent, d'une part une étape de pré-désinfection et, d'autre part, les étapes de préparation des dispositifs médicaux suivantes :

- le nettoyage,
- le conditionnement,
- la stérilisation proprement dite,
- les contrôles des différentes opérations,
- le stockage et la mise à disposition.

En dehors de la pré-désinfection, ces opérations sont obligatoirement mises en oeuvre par la pharmacie à usage intérieur dans des locaux affectés à cette activité et visés dans l'autorisation d'ouverture de la pharmacie à usage intérieur pour cette activité.

La responsabilité de l'exécution de chaque opération de préparation des dispositifs médicaux stériles est définie et consignée par écrit. Un organigramme est établi afin de préciser les relations entre les personnes qui dirigent, exécutent et vérifient les tâches qui ont une incidence sur la qualité du dispositif médical stérile.

Le système permettant d'assurer la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux est organisé dans des conditions fixées par voie réglementaire.

## **4. Responsabilités dans le domaine de la stérilisation**

### **4.1 Attributions du représentant légal de l'établissement**

Le représentant légal de l'établissement :

- demande à l'autorité administrative compétente l'autorisation d'exercer une activité de préparation des dispositifs médicaux stériles par la pharmacie usage intérieur ;
- met à disposition les moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires à cette activité en conformité avec les conditions d'autorisation, les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière et les autres référentiels définis par voie réglementaire ;
- affecte le personnel nécessaire pour cette activité ;
- s'assure de la mise en place du système permettant d'assurer la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux dans les conditions fixées par voie réglementaire ;
- établit les conventions relevant de l'application de l'article L 5126-3 du code de la santé publique ;
- définit avec les instances compétentes de l'établissement le système de garde et d'astreinte opérationnelle pour assurer la continuité de l'activité de stérilisation comprenant la pré-désinfection et la préparation des dispositifs médicaux stériles.

### **4.2. Attributions du pharmacien assurant la gérance et, le cas échéant, du pharmacien responsable de la préparation des dispositifs médicaux stériles.**

Le pharmacien assurant la gérance a autorité, pour la préparation des dispositifs médicaux stériles, sur le personnel affecté dans la pharmacie à usage intérieur dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement.

La responsabilité de la préparation des dispositifs médicaux stériles peut être déléguée, par un document écrit, à un des pharmaciens de la pharmacie à usage intérieur. Dans la suite de cette ligne directrice cette personne est désignée sous le terme « pharmacien ».

Cette délégation est portée à la connaissance du représentant légal de l'établissement et du responsable du système permettant d'assurer la qualité de la préparation des dispositifs médicaux stériles.

Ce pharmacien :

- propose et met en oeuvre une organisation de la préparation des dispositifs médicaux stériles ;
- établit l'organigramme et les fiches de fonction de chacune des personnes participant aux opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles ;
- désigne la ou les personnes habilitée(s) à libérer les charges ;
- en cas de sous-traitance, participe à l'élaboration du cahier des charges et à l'élaboration des conventions établies en application de l'article L. 5126-3 du code de la santé publique.

### **4.3. Qualité et attributions du responsable du système permettant d'assurer la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux**

Ce responsable est désigné selon des modalités fixées par voie réglementaire. C'est une personne compétente et d'un niveau de qualification technique, dans le domaine de la stérilisation, au moins égal à celui du pharmacien ou de l'utilisateur médecin.

Dans la suite de cette ligne directrice cette personne est désignée sous le terme « responsable du système permettant d'assurer la qualité ».

Le responsable du système permettant d'assurer la qualité :

- s'assure de la mise en oeuvre du système permettant d'assurer la qualité de la pré-désinfection et des opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles, adapté aux besoins de l'établissement ;
- présente un rapport d'activité annuel au représentant légal de l'établissement ;
- détermine, en accord avec le pharmacien, la durée de conservation des différents documents en fonction de la réglementation et de la durée de vie des appareils et dispositifs médicaux stérilisés ;
- approuve la procédure de pré-désinfection des dispositifs médicaux à stériliser.

## 5. Personnel

La qualité de la préparation des dispositifs médicaux stériles dépend, dans une grande mesure, de la compétence, de la formation et du comportement du personnel impliqué dans ces opérations.

Tout personnel intervenant dans les opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles figure dans l'organigramme. Son activité fait l'objet d'une fiche de poste.

Toute fonction relative aux opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles ne peut être remplie que par un personnel de compétence définie ayant bénéficié de la formation initiale et continue adéquates, déterminée, sur proposition du responsable du système permettant d'assurer la qualité, par le pharmacien, validée et enregistrée. Cette formation porte notamment sur la stérilisation, la conduite d'autoclave, le système permettant d'assurer la qualité en stérilisation, l'hygiène et la sécurité. Toute action de formation est consignée et conservée.

L'hygiène personnelle est essentielle et la nécessité et l'importance du lavage des mains sont rappelées périodiquement. Le personnel signale à l'encadrement, en liaison avec la médecine du travail, toute infection dont il serait porteur et qui pourrait constituer un risque de contamination afin que les dispositions nécessaires soient prises.

Le personnel en contact avec le dispositif médical à stériliser est vêtu pour chacune des opérations en fonction de l'objectif considéré et du risque qu'il encourt.

Le personnel affecté aux opérations de traitement des dispositifs médicaux avant conditionnement est protégé contre toute contamination ou blessure accidentelle dès lors qu'il manipule un matériel souillé.

Dans les zones où il convient de limiter les contaminations particulières ou microbiennes, les cheveux et les barbes sont recouverts. L'utilisation de maquillage est déconseillée et le port de bijoux interdit. Les ongles sont coupés courts. Il est interdit de manger, de boire et de fumer en dehors des zones prévues à cet effet.

L'accès aux différentes zones concourant aux opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles est limité, le déplacement du personnel dans ces zones est maîtrisé. Les consignes concernant l'habillement, le lavage des mains et la circulation sont respectées par toutes les personnes appelées à entrer dans ces zones.

Les personnes extérieures au service de stérilisation ne sont autorisées à pénétrer dans le service que si elles sont accompagnées et respectent les mêmes consignes.

## 6. Locaux

### 6.1. Généralités

Les locaux sont conçus et adaptés aux opérations effectuées ainsi qu'au volume d'activité.

Leur implantation permet une communication aisée avec les services utilisateurs, en particulier les blocs opératoires. Leur situation, leur conception et leur construction sont adaptées aux exigences de qualité de l'activité concernée et aux conditions de travail du personnel : ils permettent notamment le respect des procédures d'hygiène, d'habillement et de lavage des mains. La disposition des locaux et les procédures de circulation des dispositifs médicaux permettent d'éviter tout risque de confusion entre les dispositifs médicaux stérilisés et les dispositifs médicaux non stérilisés.

L'organisation des locaux permet de séparer physiquement les opérations de réception et de nettoyage des opérations de conditionnement. Le tri et le pliage du linge sont réalisés dans un local séparé.

Toutes les surfaces apparentes sont lisses, imperméables, sans fissures et sans recoins, afin de réduire l'accumulation et la libération de particules et de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et de désinfection.

L'entretien de tous les locaux est essentiel. Des procédures précisent l'équipement de nettoyage, les méthodes et les produits à employer, la fréquence des nettoyages, des désinfections et des contrôles, le personnel désigné, les enregistrements effectués. L'entretien des zones où les contaminations particulières ou microbiennes sont limitées est particulièrement important. Tout équipement de nettoyage susceptible de remettre en suspension la poussière est interdit.

Un système permettant d'éviter l'intrusion des animaux (insectes, animaux domestiques, rongeurs...) est mis en place.

## 6.2. Air

La propreté de l'air requis est précisée et dépend de la nature des opérations effectuées. Elle respecte au minimum les caractéristiques de la classe 8 de la norme NF EN ISO 14644-1 au repos dans toutes les zones de conditionnement. Les caractéristiques particulières sont respectées en l'absence de personnel, à l'arrêt de toute activité, après un temps d'épuration de 20 minutes au minimum.

Des procédures précisent l'organisation et la fréquence des contrôles d'environnement par un personnel compétent et selon des méthodes validées.

### ***Limites de la classe 8 de la norme NF en ISO 14644-1 « au repos »***

Nombre maximal autorisé de particules par m<sup>3</sup>

Particules de taille égale ou supérieure à 0,5 µm : 3.520.000

Particules de taille égale ou supérieure à 1 µm : 832.000

Particules de taille égale ou supérieure à 5 µm : 29.300

Pour atteindre la classe 8 de la norme NF EN ISO 14644-1, le taux de renouvellement de l'air doit être adapté au volume de la pièce ainsi qu'aux équipements et effectifs présents dans le local. Le système de traitement d'air doit être muni de filtres appropriés. La pression de l'air est contrôlée et maintenue au-dessus de celle des zones environnantes d'exigences inférieures pour éviter l'entrée d'air non filtré. Une maintenance préventive est assurée par un personnel maîtrisant l'installation. Les opérations de maintenance préventive et curative sont enregistrées.

Recommandations pour la surveillance microbiologique «en activité»

Limite recommandée de contamination microbiologique

Echantillon d'air ufc \* /m<sup>3</sup> : 200 (\* ufc = unité formant colonie)

## 6.3. Eau

L'eau est conforme aux critères de potabilité mentionnés dans la réglementation (décret n° 89-3 du 3 janvier 1989 modifié, relatif aux eaux destinées à la consommation humaine).

L'eau utilisée pour le rinçage final après nettoyage et pour la production de vapeur est compatible avec le processus de stérilisation et n'endommage ni les équipements de lavage et de stérilisation, ni l'instrumentation chirurgicale. Les recommandations en matière de conductivité, pH, dureté, concentration en ions et concentrations limites d'impuretés sont données par les fabricants d'équipements médicaux (notamment stérilisateurs à la vapeur d'eau).

La qualité de l'eau utilisée pour les différentes opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles est évaluée, maîtrisée et surveillée.

Compte tenu du risque nosocomial particulier, les analyses périodiques des différentes eaux utilisées sont complétées, en tant que de besoin, par des études microbiologiques de germes opportunistes.

Toute anomalie est évaluée et prise en compte pour la maîtrise du procédé.

Lors de la conception du réseau de tuyauteries, les contraintes de drainage sont prises en compte afin de limiter la quantité d'eau retenue dans le système et d'éliminer les sections mortes. Les réseaux font l'objet d'une maintenance préventive assurée par un personnel compétent.

## 7. Matériel

Le matériel comprend l'ensemble des équipements et consommables utilisés pour la pré-désinfection, le nettoyage, le conditionnement, la stérilisation, le contrôle, l'étiquetage, le stockage, la distribution, le transport et la gestion des dispositifs médicaux devant être fournis stériles.

Toute acquisition de matériel utilisé dans les opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles est effectuée de façon à ce que celui-ci soit conforme aux spécifications des normes et recommandations après accord du pharmacien, en liaison avec le responsable du système permettant d'assurer la qualité.

Les équipements utilisés sont faciles à nettoyer afin d'atteindre le niveau de propreté requis.

Le pharmacien, en liaison avec le responsable du système permettant d'assurer la qualité, s'assure que les matériels sont qualifiés avant leur première utilisation et requalifiés en tant que de besoin et de façon planifiée.

Les appareils de mesure et d'enregistrement des paramètres critiques d'un équipement sont maîtrisés, étalonnés à intervalles définis avec des instruments de mesures raccordés aux étalons nationaux. Les documents relatifs à ces contrôles sont conservés.

Tout équipement est entretenu selon un plan de maintenance planifié et documenté. Un stérilisateur, pour être utilisé, a satisfait à toutes les opérations de qualification. Toute intervention préventive ou consécutive à un dysfonctionnement est signalée au pharmacien et au responsable du système permettant d'assurer la qualité ; elle est enregistrée. Le nom et la qualité de l'intervenant ainsi que la nature et la date des opérations sont enregistrés.

## 8. Documents

Le système documentaire comprend :

- a) les référentiels retenus ;
- b) les procédures et les instructions, concernant toutes les opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles et le maintien de l'état stérile, définissant les modalités d'intervention des différents prestataires hospitaliers ;
- c) les contrats et conventions :
  - les contrats de sous-traitance avec les entreprises industrielles ;
  - les conventions de sous-traitance avec les établissements de santé ou les syndicats interhospitaliers ;
  - les contrats de maintenance des équipements et des installations, le cas échéant ;
- d) les documents d'enregistrement, notamment :
  - les comptes-rendus et enregistrements de validation, de contrôle et de maintenance ;
  - les enregistrements des non conformités et des actions correctives ;
  - les dossiers de stérilisation ;
- e) les comptes-rendus des audits internes et externes ;
- f) les rapports d'inspection ;
- g) les spécifications techniques des dispositifs médicaux à stériliser et des matériels et produits utilisés pour la réalisation des différentes opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles.

La maîtrise des documents est conforme au paragraphe « Documentation » du chapitre « Gestion de la qualité » des présentes bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.

Le responsable du système permettant d'assurer la qualité détermine la durée de conservation des différents documents en fonction de la réglementation et de la durée de vie des appareils et dispositifs médicaux stérilisés, en accord avec le pharmacien.

## 9. Traitement et acheminement des dispositifs médicaux avant conditionnement

Les méthodes de traitement des dispositifs médicaux avant conditionnement tiennent compte de la nature du dispositif médical, du type de contamination, des risques liés à son utilisation et de l'environnement.

Selon l'évaluation du risque infectieux et dans l'état actuel des connaissances, les dispositifs médicaux subissent, préalablement à leur assemblage et à leur stérilisation : - soit une pré-désinfection chimique suivie d'un nettoyage, - soit un traitement par une machine à laver et à désinfecter qualifiée, incluant ou associant un nettoyage et une désinfection sous réserve du respect de la proximité immédiate du lieu d'utilisation et d'un traitement sans délai après cette utilisation.

Les indications, les conditions d'emploi et les précautions d'utilisation préconisées par le fabricant du dispositif sont connues et respectées par le personnel effectuant des opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles.

Le dispositif médical souillé est transporté dans des conditions ne présentant aucun risque de contamination pour les personnes et pour l'environnement. Les conditions de la pré-désinfection et du transport font l'objet de procédures établies en commun entre les différents intervenants.

Les dispositifs médicaux en prêt, en dépôt ou adressés au fabricant ou au fournisseur pour réparation, révision ou maintenance doivent impérativement avoir subi toutes les opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles, attestées par un document, préalablement à la réception et à la restitution..43

### 9.1. Pré-désinfection

La pré-désinfection est le premier traitement à effectuer sur les objets et matériels souillés dans le but de diminuer la population de micro-organismes et de faciliter le nettoyage ultérieur. Il est impératif d'éviter le séchage des souillures sur le matériel. La pré-désinfection a également pour but de protéger le personnel lors de la manipulation des instruments et de protéger l'environnement. Elle est réalisée le plus rapidement possible après utilisation du dispositif médical, au plus près du lieu d'utilisation, avant le nettoyage, selon une procédure approuvée par le responsable du système permettant d'assurer la qualité.

Les activités bactéricides, fongicides et éventuellement virucides des produits utilisés sont déterminées selon les normes en vigueur. Ces produits sont compatibles avec les dispositifs médicaux à traiter et ne contiennent pas de substance connue comme capable de fixer les protéines.

### 9.2. Nettoyage

Le nettoyage est une étape indispensable avant le conditionnement. Il a pour but d'éliminer les salissures par l'action physico-chimique d'un produit adapté tel un détergent, conjuguée à une action mécanique afin d'obtenir un dispositif médical fonctionnel et propre. Il est compatible avec le dispositif médical et ne doit pas le détériorer.

Le nettoyage concerne les conteneurs et les plateaux réutilisables, les dispositifs médicaux dès lors qu'ils ont été déconditionnés, qu'ils aient été utilisés ou non, les dispositifs médicaux en prêt ou en dépôt et les dispositifs médicaux neufs livrés non stériles qui sont nettoyés selon les instructions du fabricant. Le nettoyage des dispositifs médicaux est réalisé chaque fois que possible dans une machine à laver. Celle-ci est adaptée à cet usage et qualifiée.

Il convient d'accorder une attention particulière aux lumières des dispositifs médicaux afin de s'assurer que le nettoyage est efficace et que la solution de nettoyage employée a été éliminée. Pour cela, il peut être nécessaire de démonter les dispositifs médicaux composés de plusieurs parties selon les recommandations du fabricant.

Quel que soit le mode de nettoyage, le rinçage et le séchage efficaces et non contaminants du dispositif médical sont effectués avant le conditionnement afin d'éviter toute nouvelle contamination.

Après le nettoyage, il convient de vérifier la propreté des composants du dispositif médical ainsi que du dispositif médical remonté et de s'assurer qu'aucune détérioration n'est susceptible d'affecter sa sécurité, son intégrité ou son bon fonctionnement.

Les exigences décrites ci-dessus s'appliquent également lorsque les deux opérations de pré-désinfection et de nettoyage sont combinées en utilisant une machine à laver et à désinfecter qualifiée.

La nécessité d'un nouveau nettoyage avant conditionnement est évaluée au cas par cas.

## 10. Conditionnement

Le conditionnement est effectué le plus précocement possible après le nettoyage.

L'emballage primaire<sup>1</sup> constitue une barrière imperméable aux micro-organismes.

L'emballage secondaire assure la protection des dispositifs médicaux stériles dans leur emballage primaire. L'utilisation et les caractéristiques d'un emballage secondaire sont déterminées en fonction des risques de détérioration de l'emballage primaire jusqu'à son utilisation.

L'emballage est compatible avec le procédé de stérilisation, assure le maintien de la stérilité jusqu'à l'utilisation et permet l'extraction aseptique du dispositif. Il est choisi pour chaque catégorie de dispositif médical en fonction de ses caractéristiques physiques, de sa destination et des conditions d'utilisation. Il comporte obligatoirement un indicateur de passage.

Les matériaux et les systèmes d'emballage des dispositifs médicaux sont conformes aux normes et aux spécifications en vigueur. Ils sont conservés avant utilisation conformément aux recommandations du fabricant.

<sup>1</sup> ou protecteur individuel de stérilité

Le matériel de conditionnement est régulièrement vérifié, entretenu et contrôlé (par exemple température et force d'écrasement des soudeuses).

Avant stérilisation, chaque conteneur réutilisable fait l'objet d'un contrôle visuel et son aptitude au fonctionnement est vérifiée selon les recommandations du fabricant. Chaque conteneur est muni d'un système permettant d'indiquer clairement que l'intégrité de sa fermeture n'est pas compromise. Un plan de maintenance des conteneurs est établi et mis en oeuvre et le remplacement de tout élément est enregistré.

Afin d'assurer une stérilisation efficace, il peut être nécessaire de démonter tout ou partie de certains instruments, selon les recommandations du fournisseur.

La disposition des objets dans l'emballage permet la bonne pénétration de l'agent stérilisant et une extraction aseptique du dispositif médical stérile.

La fermeture de chaque emballage est contrôlée.

## 11. Stérilisation

La méthode de stérilisation choisie tient compte de la nature du dispositif médical, et des recommandations du fabricant.

Chaque fois que possible, la stérilisation par la vapeur d'eau saturée à 134°C et pendant une durée d'au moins 18 minutes, est utilisée. L'utilisation de la chaleur sèche est proscrite.

Le cycle de stérilisation est adapté à la charge à stériliser et comporte dans tous les cas une phase d'évacuation de l'air afin d'assurer la répartition homogène de l'agent stérilisant au sein de la charge. L'homogénéité de la charge est à privilégier (séparer par exemple le textile de l'instrumentation).

Les paramètres utilisés en routine sont conformes aux recommandations en vigueur et aux données de la validation. La charge à stériliser est disposée selon un plan de charge déterminé conforme aux données de validation.

En cours de stérilisation, une surveillance du bon déroulement du cycle est effectuée.

Chaque cycle de stérilisation est enregistré. Les indicateurs physico-chimiques et microbiologiques sont utilisés chaque fois que nécessaire ; ils peuvent participer à l'évaluation de l'efficacité du cycle de stérilisation ; ils répondent aux spécifications des normes et des recommandations en vigueur.

Le déchargement du stérilisateur est effectué après complet refroidissement, selon les consignes de sécurité et n'est pas source d'endommagement ou de contamination.

Lorsque le fabricant du dispositif médical indique un nombre maximal de restérilisations, il est mis en place un système permettant de le respecter.

## 12. Validation et contrôles

### 12.1. Validation

#### 12.1.1. Principe

Le but de la validation est de démontrer que le procédé de stérilisation choisi peut être appliqué à la charge de stérilisation de façon efficace. La validation comprend un certain nombre d'étapes identifiées :

- qualification de l'installation <sup>2</sup>,
- qualification opérationnelle,
- qualification de performances physiques, chimiques et microbiologiques.

Chaque procédé de stérilisation est validé conformément aux spécifications et normes en vigueur avec une charge de référence la plus pénalisante possible, c'est-à-dire la charge spécifiée constituée pour représenter la combinaison de produits la plus difficile à stériliser. Il est à noter que ces normes ont été établies pour des charges à stériliser dont la contamination initiale est bien maîtrisée.

<sup>2</sup> appelée « réception » dans certaines normes.



En milieu hospitalier, la contamination initiale ne peut être connue pour chaque dispositif médical après utilisation. Les étapes préliminaires au nettoyage et le nettoyage lui-même sont difficiles à valider et à vérifier sur les dispositifs médicaux qui ont été utilisés dans des conditions très variées. C'est pourquoi la norme générale NF EN ISO 14937 recommande (annexe D) de privilégier les conditions de stérilisation les plus exigeantes confirmées par l'usage (méthode de surdestruction).

Dans ce cas, les traitements peuvent avoir une intensité qui peut dépasser les conditions minimales requises déterminées lors de la validation. Ils tiennent compte également des exigences requises pour l'inactivation des agents transmissibles non conventionnels.

### **12.1.2. Application**

Les modalités de réalisation de la validation des procédés de stérilisation sont décrites dans les normes en vigueur

La validation doit être répétée à intervalles déterminés par le responsable du système permettant d'assurer la qualité en liaison avec le pharmacien ainsi qu'après chaque modification importante. Les résultats sont évalués et consignés dans des rapports documentés, validés et conservés.

Lorsqu'un essai de stérilité est nécessaire, notamment en cours de validation, il est fait selon la norme en vigueur.

### **12.2. Contrôles de routine**

Pour la stérilisation par la vapeur, l'essai de pénétration de vapeur est effectué avant chaque mise en service, au moins une fois par 24 heures.

La vérification de l'obtention des paramètres se fait par comparaison avec les paramètres retenus (lecture des indicateurs et des enregistrements).

La siccité et l'intégrité des emballages sont vérifiées en fin de cycle.

L'indicateur de passage présent sur chaque emballage est vérifié en fin de cycle.

Le contrôle du taux d'oxyde d'éthylène résiduel est effectué selon la norme en vigueur, lorsque cette méthode de stérilisation a été utilisée.

### **12.3. Libération de la charge et du dispositif médical stérile avant utilisation**

Lorsque l'ensemble des contrôles est conforme, la charge est libérée par la ou les personne(s) habilitée(s) désignée(s) par le pharmacien. La libération est attestée par la signature de la personne habilitée.

La charge stérilisée est considérée comme non conforme chaque fois que le résultat des contrôles n'est pas conforme ou qu'il y a un doute sur un résultat.

Un dispositif médical est considéré comme non conforme chaque fois qu'il y a un doute sur l'intégrité de son emballage.

Les dispositifs médicaux stérilisés et déclarés conformes sont clairement distingués des dispositifs médicaux non stérilisés, des dispositifs médicaux en attente de libération de la charge et des dispositifs médicaux déclarés non conformes.

## **13. Etiquetage**

L'emballage permet d'identifier le dispositif médical. Il comporte les mentions permettant de tracer le processus de stérilisation et la date limite d'utilisation. Des conditions particulières de stockage et de manutention sont précisées si nécessaire. Le moyen de marquage n'endommage pas l'emballage.

## **14. Dossier de stérilisation**

Le dossier de stérilisation, qui est conservé au moins 5 ans, sauf réglementation particulière, permet la traçabilité du procédé et contient :

- la date et le numéro du cycle ;
- l'identification du stérilisateur ;
- la liste des dispositifs contenus dans la charge ;

- les documents démontrant le respect des procédures des différentes étapes de la préparation des dispositifs médicaux stériles ;
- l'enregistrement du cycle ;
- le résultat des contrôles effectués ;
- le document de libération de la charge signé par la personne habilitée.

## **15. Stockage et transport des dispositifs médicaux stériles**

### **15.1. Règles générales**

Les locaux et équipements de stockage et de transport sont faciles à entretenir et régulièrement entretenus. Ils permettent d'éviter tout entassement, surcharge ou chute. Ils ne sont pas eux-mêmes générateurs de particules ou source d'altération des emballages.

Les équipements de stockage facilitent une gestion rationnelle du stock.

### **15.2. Stockage après stérilisation**

Le local ou, à défaut, la zone de stockage est spécifique aux dispositifs médicaux stériles, distinct du stockage de fournitures non stériles. Il permet la distinction des dispositifs médicaux stériles prêts à être dispensés de ceux en attente de libération.

Le stockage s'effectue à l'abri de la lumière solaire directe, de l'humidité et de contaminations de toutes natures.

Un système de stockage adapté permet de ranger les différents dispositifs médicaux stériles selon un classement rationnel. Les dispositifs médicaux stériles ne sont jamais stockés à même le sol.

Si nécessaire, l'intégrité des emballages primaires est assurée lors du stockage par un emballage secondaire de protection (sachet plastique, caisse ou bac de protection ou tout autre moyen approprié). Cet emballage peut regrouper un ou plusieurs dispositifs médicaux selon la nature et la destination du dispositif médical. L'emballage secondaire de protection porte un étiquetage adapté.

### **15.3. Transport vers les services utilisateurs**

Le transport s'effectue dans des bacs, conteneurs ou armoires propres et régulièrement entretenus, hermétiques, de manière à garantir l'intégrité des emballages.

Un enregistrement, conservé par la pharmacie à usage intérieur et le service utilisateur, permet d'identifier la nature et la quantité des dispositifs médicaux stériles délivrés ainsi que la date et le lieu de livraison.

### **15.4. Stockage dans les services de soins**

Afin d'assurer le maintien de l'intégrité de l'emballage, une zone de stockage spécifique, à l'abri de la lumière solaire directe, de l'humidité et de contaminations de toutes natures, est réservée aux dispositifs médicaux stériles, en évitant toute plicature des emballages. Le même principe est à appliquer dans les chariots d'urgence et de soins.

Le volume du lieu de stockage est adapté au stock détenu.

Les rangements permettent le stockage des dispositifs médicaux stériles avec leur emballage secondaire de protection ou assurent eux-mêmes un rôle de protection.

## **16. Traitement des non conformités, actions correctives et preventives**

Tout produit non conforme ou ayant subi un procédé non conforme fait l'objet d'une décision prise par le pharmacien :

- mise au rebut,
- retraitement,
- acceptation par dérogation selon une procédure documentée.

Toute décision est justifiée et consignée.

Les actions correctives visent à supprimer les causes réelles des non conformités répétitives et les réclamations clients ; celles-ci sont enregistrées. Les actions préventives visent à supprimer les causes potentielles de non conformité. Elles font l'objet de procédures.

## 17. Stérilisation effectuée par un tiers

Les opérations de stérilisation, à l'exception de la pré-désinfection, peuvent faire l'objet d'une sous-traitance auprès d'une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou d'un syndicat interhospitalier dans les conditions prévues à l'article L. 5126-3 du code de la santé publique ou d'une entreprise industrielle sous réserve du respect des dispositions réglementaires et des présentes bonnes pratiques.

Une convention de sous-traitance signée par chacun des directeurs et des pharmaciens, précise, pour chacune des opérations de préparation des dispositifs médicaux stériles, le rôle de l'établissement bénéficiaire et de l'établissement prestataire. Les responsabilités respectives de chacun d'eux sont précisées. Les procédures et instructions concernant les étapes préalables aux opérations sous-traitées sont connues et approuvées par l'établissement prestataire. Le pharmacien a accès à l'ensemble du système documentaire de l'établissement prestataire.

Il appartient à l'établissement bénéficiaire d'évaluer la capacité de l'établissement prestataire à réaliser correctement les opérations qui font l'objet de la convention de sous-traitance.

Le pharmacien et le responsable du système permettant d'assurer la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux s'assurent que les présentes bonnes pratiques et les normes techniques sont respectées par l'établissement prestataire.

L'utilisation des dispositifs médicaux stériles ayant fait l'objet d'une sous-traitance n'est possible qu'après accord du pharmacien de l'établissement bénéficiaire.

## Annexes de la ligne directrice particulière n° 1

### Annexe n° 1 : Normes et projets de normes

Cette annexe est donnée à titre informatif, les normes opposables fixées par arrêté du ministre chargé de la santé figurent en annexe n° 3.

#### • Antiseptiques et désinfectants

NF EN 1040 : Antiseptiques et désinfectants chimiques – Activité bactéricide de base – Méthode d'essai et prescription - phase 1 – (indice de classement : T 72-152) - (homologuée avril 1997)

NF EN 1275 : Antiseptiques et désinfectants chimiques – Activité fongicide de base – Méthode d'essai et prescription - phase 1 – (indice de classement : T 72-202) - (homologuée juin 1997)

NF T 72-170 : Antiseptiques et désinfectants utilisés à l'état liquide, miscibles à l'eau et neutralisables – Détermination de l'activité bactéricide en présence de substances interférentes de référence – Méthode par dilution – Neutralisation – (indice de classement : T 72-170) - (homologuée novembre 1988)

NF T 72-171 : Antiseptiques et désinfectants utilisés à l'état liquide, miscibles à l'eau – Détermination de l'activité bactéricide en présence de substances interférentes de référence – Méthode par filtration sur membrane – (indice de classement : T 72-171) – (homologuée novembre 1988)

#### • Conditionnement

##### *Matériaux d'emballage – exigences générales*

NF EN 868-1 : Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés – partie 1 : exigences générales et méthodes d'essai (indice de classement : S 98-51) – (juillet 1997)

##### *Enveloppes de stérilisation*

NF EN 868-2 : Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés – partie 2 : enveloppes de stérilisation – Exigences et méthodes d'essai (indice de classement : S 98-051-2) – (septembre 1999).

##### *Papier*

NF EN 868-3 : Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés – partie 3 : Papier utilisé dans la fabrication de sacs en papier (spécifiés dans la partie 4 de la norme) et dans la fabrication de sachets et de gaines (spécifiés dans la partie de la norme) – Exigences et méthodes d'essai (indice de classement : S 98-051-3) – (octobre 1999)

***Sacs en papier, sachets, gaines***

NF EN 868-4 : Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés – partie 4 : Sacs en papier - Exigences et méthodes d'essai (indice de classement : S 98-051-4) – (octobre 1999)

NF EN 868-5 : Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés – partie 5 : Sachets et gaines thermoscellables et autoscellables en papier et en film plastique – Exigences et méthodes d'essai (indice de classement : S 98-051-5) – (octobre 1999)

***Papier pour stérilisation par oxyde d'éthylène ou par irradiation***

NF EN 868-6 : Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés – partie 6 : Papier pour la fabrication d'emballages à usage médical pour stérilisation à l'oxyde d'éthylène ou par irradiation – Exigences et méthodes d'essai (indice de classement : S 98-051-6) – (octobre 1999)

NF EN 868-7 : Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés – partie 7 : Papier enduit d'adhésif pour la fabrication d'emballages à usage médical pour stérilisation à l'oxyde d'éthylène ou par irradiation – Exigences et méthodes d'essai (indice de classement : S 98-051-7) – (octobre 1999)

***Conteneurs***

NF EN 868-8 : Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés – partie 8 : Conteneurs réutilisables pour stérilisation à la vapeur d'eau conformes à l'EN 285 – Exigences et méthodes d'essai (indice de classement : S 98-051-8) – (octobre 1999)

***Non tissés***

NF EN 868-9 : Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés – partie 9 : Non tissés à base de polyoléfin, non enduits, pour la fabrication de sachets, gaines et opercules thermoscellables – Exigences et méthodes d'essai (indice de classement : S 98-051-9) – (juin 2000)

NF EN 868-10 : Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés – partie 10 : Non tissés à base de polyoléfin, enduits d'adhésifs, pour la fabrication de sachets, gaines et opercules thermoscellables – Exigences et méthodes d'essai (indice de classement : S 98-051-10) – (juin 2000).

**• Moyens de contrôle**

***Systèmes biologiques***

NF EN 866-1 : Systèmes biologiques pour l'essai des stérilisateur et les procédés de stérilisation – partie 1 : Exigences générales (indice de classement : S 98-004-1) – (juin 1997)

NF EN 866-2 : Systèmes biologiques pour l'essai des stérilisateur et les procédés de stérilisation – partie 2 : Systèmes particuliers destinés à être utilisés dans les stérilisateur à l'oxyde d'éthylène (indice de classement : S 98-004-2) – (juin 1997)

NF EN 866-3 : Systèmes biologiques pour l'essai des stérilisateur et les procédés de stérilisation – partie 3 : Systèmes destinés à être utilisés dans les stérilisateur à la chaleur humide (indice de classement : S 98-004-3) – (juin 1997)

NF EN 866-5 : Systèmes biologiques pour l'essai des stérilisateur et les procédés de stérilisation – partie 5 : Systèmes particuliers destinés à être utilisés dans des stérilisateur à la vapeur d'eau et au formaldéhyde à basse température (indice de classement : S 98-004-5) – (janvier 2000)

NF EN 866-7 : Systèmes biologiques pour l'essai des stérilisateur et les procédés de stérilisation – partie 7 : Exigences particulières pour les systèmes autonomes d'indicateurs biologiques destinés à être utilisés dans les stérilisateur à la vapeur d'eau (indice de classement : S 98-004-7) – (janvier 2000)

NF EN 866-8 : Systèmes biologiques pour l'essai des stérilisateur et les procédés de stérilisation – partie 8 : Exigences particulières pour les systèmes autonomes d'indicateurs biologiques destinés à être dans des stérilisateur à l'oxyde d'éthylène (indice de classement : S 98-004-8) – (janvier 2000)

ISO 11 138-1 : Stérilisation des produits sanitaires – Indicateurs biologiques – partie 1 : (généralités) – (octobre 1994)

ISO 11 138-2 : Stérilisation des produits sanitaires – Indicateurs biologiques – partie 2 : indicateurs biologiques pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène – (octobre 1994)

ISO 11 138-3 : Stérilisation des produits sanitaires – Indicateurs biologiques – partie 3 : indicateurs biologiques pour la stérilisation à la chaleur humide – (septembre 1995)

***Systèmes non biologiques***

NF EN 867-1 Systèmes non biologiques destinés à être utilisés dans des stérilisateur : partie 1 : Exigences générales (indice de classement : S 98-001) – (juin 1997)

NF EN 867-2 Systèmes non biologiques destinés à être utilisés dans des stérilisateur : partie 2 : Indicateurs de procédés (Classe A) - (indice de classement : S 98-002) – (juin 1997)

NF EN 867-3 : Systèmes non biologiques destinés à être utilisés dans des stérilisateur : partie 3 : Spécifications pour les indicateurs de la classe B destinés à être utilisés dans l'essai de Bowie-Dick (indice de classement : S 98-003) – (juin 1997).

Pr EN 867-4 : Systèmes non biologiques destinés à être utilisés dans des stérilisateur : partie 4 : Spécifications relatives aux indicateurs utilisés en alternative à l'essai de Bowie-Dick pour la détection de la vapeur d'eau (indice de classement S98-006) – février 2001)

ISO 11 140-1 : Stérilisation des produits sanitaires – Indicateurs chimiques – Partie 1 : Généralités (décembre 1998)

ISO 11 140-2 : Stérilisation des produits sanitaires – Indicateurs chimiques – Partie 2 : Appareillage et méthodes d'essai (décembre 1998)

ISO 11 140-5 : Stérilisation des produits de santé – Indicateurs chimiques – Partie 5 : Indicateurs de classe 2 pour draps et paquets prépliés servant à l'essai d'enlèvement d'air (novembre 2000)

#### ***Essai de stérilité***

NF EN ISO 11737-2 : Stérilisation des dispositifs médicaux – Méthodes microbiologiques – partie 2 : Essais de stérilité pratiqués en cours de validation d'un procédé de stérilisation – (indice de classement : S 98-118-2 – (juin 2000)

#### ***Oxyde d'éthylène résiduel***

NF EN ISO 30-993-7 : Evaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 7 : Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène – (indice de classement : S 99-507) – (homologuée janvier 1996)

#### **• Exigences pour les dispositifs médicaux marqués « stériles »**

NF EN 556 + A1 : Stérilisation de dispositifs médicaux – Exigences pour les dispositifs médicaux ayant subi une stérilisation terminale étiquetés « stériles » (indice de classement S 98-108-7) – (novembre 1998).

#### **• Laveurs – désinfecteurs**

Pr EN ISO 15 883-1 : Laveurs – désinfecteurs – partie 1 : Exigences générales, définitions et essais (indice de classement : S98 – 040 – 1 PR) – (janvier 2000)

#### **• Oxyde d'éthylène**

NF EN 1422 : Stérilisateur à usage médical – Stérilisateur à l'oxyde d'éthylène – Exigences et méthodes d'essai (indice de classement : S 98-015) – (décembre 1997).

#### **• Validation et contrôle de routine**

##### ***Oxyde d'éthylène***

NF EN 550 : Stérilisation de dispositifs médicaux – validation et contrôle de routine pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène – (indice de classement : S 98-101) – (octobre 1994)

ISO 11 135 : Dispositifs médicaux – validation et contrôle de routine de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène (février 1994)

##### ***Vapeur***

NF EN 554 : Stérilisation de dispositifs médicaux – validation et contrôle de routine pour la stérilisation à la vapeur d'eau (indice de classement : S 98-105) – (octobre 1994)

ISO 13 683 : Stérilisation des produits de santé – Prescriptions pour la validation et le contrôle pratique de la stérilisation par la chaleur humide dans les établissements de soins (mai 1997)

#### ***Critères généraux pour les procédés de stérilisation***

NF EN ISO 14 937 : Stérilisation des produits de santé – Critères généraux pour la caractérisation d'un agent stérilisant et pour le développement, la validation et la vérification de routine d'un processus de stérilisation – (indice de classement : S 98-115) – (mars 2001)

#### **• Vapeur**

NF EN 285 : Stérilisateur. Stérilisateur à vapeur d'eau. Grands stérilisateur (indice de classement : S 98-011) – (février 1997).

Pr EN 13060-1 : Petits stérilisateur à la vapeur d'eau – partie 1 : prescriptions générales pour petits stérilisateur à la vapeur d'eau – (indice de classement : S 98-020-1) – (février 1998).

## Annexe n° 2 : Textes réglementaires et circulaires opposables code de la santé publique

### • Arrêté

#### ***Stérilisateurs à billes***

Arrêté du 11/12/1998 relatif aux stérilisateurs à billes (interdiction).

### • Circulaires

#### ***Oxyde d'éthylène***

Circulaire n° 93 du 7/12/1979 relative à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation et instruction technique du 24/07/1980 concernant l'emploi de l'oxyde d'éthylène, prise en application du règlement de sécurité contre les risques d'incendie et de panique dans les établissements recevant du public.

#### ***Restérilisation***

Circulaire n°669 du 14/04/1986 relative à l'interdiction de restériliser le matériel médico-chirurgical non réutilisable dit « à usage unique ».

Circulaire DGS/SQ3, DGS/PH2, DH/EM1 n° 51 du 29/12/1994 relative à l'utilisation des dispositifs médicaux stériles à usage unique dans les établissements de santé publics et privés.

#### ***Risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob***

Circulaire DGS/DH n°100 du 11 décembre 1995 relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomo-pathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Circulaire DGS/5C/DHOS/E2/2001/138 du 14 mars 2001 relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels.

## Annexe n° 3 : Normes opposables et précisions de mise en oeuvre

### 1. Liste des normes opposables

- NF EN ISO 14937 : Stérilisation des dispositifs médicaux - Exigences générales pour la caractérisation d'un agent stérilisant et pour le développement, la validation et la vérification de routine d'un processus de stérilisation pour dispositifs médicaux.
- NF EN 550 : Stérilisation de dispositifs médicaux - Validation et contrôle de routine pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène.
- NF EN 554 : Stérilisation de dispositifs médicaux - Validation et contrôle de routine pour la stérilisation à la vapeur d'eau.

### 2. Précisions de mise en oeuvre

Les procédés de stérilisation à l'oxyde d'éthylène et au peroxyde d'hydrogène gazeux ne sont pas efficaces pour l'inactivation des agents transmissibles non conventionnels qui doit être recherchée par la mise en oeuvre des procédés et procédures décrits par la circulaire n° DGS/5C/DHOS/E2/ 2001/138 du 14 mars 2001 relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels. La norme NF EN ISO 14937 s'applique à tous les procédés, y compris ceux utilisant l'oxyde d'éthylène et la vapeur d'eau, puisque les normes EN 550 et EN 554 ne comportent pas d'exigences détaillées relatives à l'assurance de la qualité.

## Annexe n° 4 : Guides

### **Achat d'un stérilisateur**

Guide d'achat pour les stérilisateurs : Direction des Affaires Juridiques -GPEM/SL – Stérilisateur à la vapeur d'eau pour charges à protection perméable – Achat – maintenance Guides et documents type n° 5668 disponible aux publications du Journal officiel.

### **Décontamination, nettoyage et stérilisation des instruments de chirurgie**

Guide pour la décontamination, le nettoyage et la stérilisation des instruments de chirurgie. 2ème édition. AFNOR.

### **Indicateurs Biologiques**

NF EN ISO 14 161 : Stérilisation de produits de santé – indicateurs biologiques – Guide pour la sélection, l'utilisation et l'interprétation des résultats – (indice de classement : S 98-100)

### **Indicateurs chimiques**

Pr ISO 15 822-3 : Indicateurs chimiques – Guide pour la sélection, l'utilisation et l'interprétation des résultats (1999).

## *Bonnes Pratiques de Préparation*

### **Plan**

#### **Partie I - Généralités**

##### **Chapitre 1 - Préparation**

- 1.1. Principes et généralités
- 1.2. Matières premières à usage pharmaceutique et articles de conditionnement
- 1.3. Opérations de préparation
- 1.4. Opérations de conditionnement
- 1.5. Préparations terminées 2

##### **Chapitre 2 - Contrôles**

- 2.1. Généralités
- 2.2. Exigences fondamentales
- 2.3. Organisation

##### **Chapitre 3 - Gestion de la qualité et Documentation**

- 3.1. Principes
- 3.2. Systèmes informatisés
- 3.3. Maîtrise des documents
- 3.4. Documents nécessaires
- 3.5. Archivage des documents

##### **Chapitre 4 - Gestion des anomalies, retours, réclamations et rappels de lots**

- 4.1. Gestion des anomalies
- 4.2. Préparations retournées
- 4.3. Réclamations – Rappel des préparations
- 4.4. Effets indésirables

##### **Chapitre 5 - Conditions de sous-traitance des préparations, des contrôles et du transport**

- 5.1. Dispositions générales
- 5.2. Sous-traitance des préparations
- 5.3. Sous-traitance des contrôles
- 5.4. Sous-traitance des transports

#### **Partie II - Lignes directrices particulières communes aux officines de pharmacie et aux pharmacies à usage intérieur**

##### **Chapitre 6 - Préparations de médicaments stériles**

- 6.1. Principes
- 6.2. Procédés de préparation
- 6.3. Niveaux de risques
- 6.4. Locaux et équipements
- 6.5. Critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement
- 6.6. Personnel
- 6.7. Préparation
- 6.8. Contrôle de qualité

## **Chapitre 7 - Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement**

- 7.1. Principes
- 7.2. Personnel
- 7.3. Locaux
- 7.4. Matériels
- 7.5. Préparation
- 7.6. Conditionnement
- 7.7. Etiquetage
- 7.8. Contrôle
- 7.9. Transport des préparations de produits à risque
- 7.10. Rejets et déchets
- 7.11. Gestion des anomalies et des réclamations
- 7.12. Documents

## **Partie III - Lignes directrices spécifiques aux pharmacies à usage intérieur**

### **Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux**

- 8.1. Principes

### **Chapitre 9 - Préparations de médicaments radiopharmaceutiques**

- 9.1. Principes
- 9.2. Personnel
- 9.3. Locaux et équipements
- 9.4. Matériels
- 9.5. Préparation
- 9.6. Contrôle des préparations terminées
- 9.7. Dossier de lot de la préparation
- 9.8. Libération
- 9.9. Stockage et transfert des préparations radiopharmaceutiques
- 9.10. Gestion des déchets radioactifs
- 9.11. Gestion des anomalies et des réclamations

## **Partie IV - Annexes**

Annexe A - Contenu des Documents

Annexe B - Liste non exhaustive de Situations Difficiles d'Utilisation de Spécialités Pharmaceutiques déconditionnées

## **Préambule**

L'article L. 5121-5 du code de la santé publique (CSP) dispose que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques et que ces bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments.

Le présent guide expose les principes des bonnes pratiques de préparation (BPP), qui s'appliquent à l'ensemble des préparations, notamment magistrales, officinales et hospitalières, réalisées dans les établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) dûment autorisée ou dans les officines de pharmacie conformément aux textes en vigueur (articles L. 5121-1, L. 5125-1, L. 5125-1-1, L.5126-1, L. 5126-2, L. 5126-5, L. 5126-11, R. 5126-8 et R. 5126-9 du CSP). Ces bonnes pratiques de préparation s'appliquent aussi aux préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation des médicaments expérimentaux.

Ce guide ne s'applique pas aux autres produits de santé définis à l'article L.5311-1 du CSP.



Il ne s'applique pas non plus au déconditionnement de spécialités pharmaceutiques en vue de leur répartition pour une aide à l'administration des médicaments aux patients (en particulier s'agissant de la constitution de semainiers)<sup>3</sup>.

Les préparations réalisées en séries relèvent d'une échelle industrielle faisant intervenir un processus industriel au sens de l'article L. 5121-8 du CSP et doivent, par conséquent, répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments en vigueur (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication) et, le cas échéant, faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) conformément aux dispositions de l'article L. 5121-8 du CSP. Le guide de Bonnes Pratiques de Préparation concerne les préparations hospitalières et officinales réalisées en petites séries et destinées à un ou plusieurs malades en cas d'inexistence ou d'indisponibilité d'un médicament soumis à AMM. Ces préparations réalisées en petites séries peuvent être effectuées si un système d'assurance de la qualité a été mis en place dans le cadre du présent guide et pour des échelles de production compatibles avec les moyens humains et techniques dont ces pharmacies disposent. Le seuil maximal de production des préparations réalisées en petites séries, dans les conditions du présent guide, est fixé à 300 unités galéniques par lot.

Le terme « pharmacien » utilisé dans ce guide fait référence au pharmacien titulaire d'une officine de pharmacie et au pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur ainsi qu'au(x) pharmacien(s) qui en ont reçu et accepté délégation pour certaines activités désignées.

## **1- Champ d'application des bonnes pratiques de préparation :**

### **a) Aux PUI :**

Les missions des pharmacies à usage intérieur comportent notamment la préparation, le contrôle et l'approvisionnement des médicaments, conformément à l'article L.5126-5 du code de la santé publique.

Outre les bonnes pratiques du présent guide qui s'appliquent aux préparations, les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (article R. 5126-14 du CSP et arrêté du 22 juin 2001, BOMES n° 2001-BOS 2 bis) auxquelles sont soumises les PUI, s'appliquent également.

Toutes les dispositions du présent guide sont applicables aux préparations réalisées dans les pharmacies à usage intérieur. La réalisation des préparations hospitalières, des préparations de médicaments expérimentaux, des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales et des préparations de médicaments radiopharmaceutiques, fait l'objet d'autorisations spécifiques et préalables, conformément aux textes en vigueur.

### **b) Aux officines de pharmacie :**

Les missions des officines de pharmacie comportent l'exécution des préparations magistrales ou officinales, conformément à l'article L. 5125-1 du CSP.

Les officines de pharmacie doivent fonctionner avec les personnels compétents, répondant aux exigences de diplômes et de formation continue requises par les textes en vigueur. Les conditions d'installation des officines de pharmacie doivent être conformes aux dispositions des articles R. 5125-9 et R. 5125-10 du CSP et adaptées aux formes pharmaceutiques préparées pour permettre le respect des présentes bonnes pratiques.

Les préparations stériles et les préparations dangereuses, mentionnées à l'article L. 5132-2 du CSP, réalisées en officines de pharmacie, ne pourront être effectuées qu'après obtention préalable de l'autorisation prévue à l'article L. 5125-1-1<sup>4</sup> et dans le strict respect du présent texte.

Les préparations de médicaments radiopharmaceutiques ne sont pas autorisées en officines de pharmacie (cf. article L. 5125-1-1 du CSP).

## **2- Pharmacovigilance / Effets indésirables :**

Les dispositions relatives à la pharmacovigilance définies aux articles L.5121-20 13°, L.5126-5 et R.5121-150 à R.5121-154 et R.5121-170 du CSP et le cas échéant, les dispositions législatives et réglementaires relatives à la gestion des événements et effets indésirables dans le cadre des recherches biomédicales<sup>5</sup>, s'appliquent aux

<sup>3</sup> Article 40, alinéa 2, de la Directive Européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

<sup>4</sup> En considérant aussi les dispositions de l'article 38-III de la Loi 2007-248 du 26 février 2007 (JO 27 février 2007)

<sup>5</sup> Articles L.1123-10, R. 1123-38 et suivants du CSP

préparations réalisées dans les Officines de Pharmacie, dans les Etablissements de Santé, les Etablissements Médico-sociaux et dans tout Etablissement disposant d'une PUI.

### 3- Responsabilités :

Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation quelle qu'elle soit en fonction des critères de faisabilité définis au chapitre 3.1.2.1. Dans le cas des préparations magistrales et hospitalières, il peut éventuellement proposer au prescripteur, selon les indications de la préparation, des modifications pour une optimisation de la formule.

En toutes circonstances, le pharmacien engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation.

Le pharmacien ne peut se soustraire à l'acte de préparation qu'en cas d'impossibilité découlant des textes en vigueur, ou lorsque la préparation est dangereuse ou non conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques, ou par défaut de moyens techniques adaptés. Dans ce dernier cas, la sous-traitance peut être envisagée entre établissements autorisés, dans les conditions et limites définies par les textes en vigueur<sup>6</sup>, moyennant la définition du partage des responsabilités qu'elle implique entre les parties concernées.

## Glossaire

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans le présent guide. Ces termes peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

### Acte de préparation

Terme désignant toutes les opérations de préparation et de conditionnement (y compris étiquetage et réétiquetage).

### Activité radioactive

L'activité A d'une quantité d'un radionucléide à un état énergétique déterminé et à un moment donné est le quotient de  $dN$  par  $dt$ , où  $dN$  est le nombre probable de transitions nucléaires spontanées avec émission d'un rayonnement ionisant à partir de cet état énergétique dans l'intervalle de temps  $dt$ . De façon plus simple, l'activité radioactive peut être définie comme le quotient du nombre de transformations nucléaires spontanées qui se produisent dans une quantité d'un radionucléide pendant un certain temps, par ce temps. Dans le système international (SI), l'unité d'activité d'une source radioactive est le becquerel (Bq). Le curie est une unité hors SI.

### Article de conditionnement

Tout élément utilisé lors du conditionnement d'une préparation, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec la préparation.

### Assurance de la qualité

Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité requise pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle est obtenue par la mise en oeuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise.

### Bilan comparatif

Rapprochement des données collectées au début et à la fin d'un processus afin de les comparer et de valider une ou plusieurs opérations.

### Cahier de suivi

Cahier relatif à un équipement mentionnant, selon les cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.

### Campagne

Mesure technique et organisationnelle limitant la contamination croisée et basée sur la séparation dans le temps.

<sup>6</sup> Cf. Article L. 5121-1 1° du CSP pour les préparations magistrales et articles L. 5126-2 et L. 5126-3 du CSP pour les préparations magistrales et hospitalières

### **Code de randomisation**

Liste permettant d'identifier le traitement attribué à chaque personne qui se prête à la recherche dans le cadre de la randomisation. (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).

### **Commande (ou demande de préparation)**

Instruction de préparer, de conditionner et/ou d'expédier un certain nombre d'unités de préparations.

### **Conditionnement**

Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini (une préparation terminée).

### **Conditionnement primaire**

Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.

### **Conditionnement extérieur**

L'emballage dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire le cas échéant.

### **Contamination croisée**

Contamination d'un produit par un autre.

### **Déconditionnement**

Ensemble des opérations qui consiste à prélever une spécialité pharmaceutique de son conditionnement primaire.

### **Dossier de lot**

Élément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de traçabilité de toute préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières mises en oeuvre, à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa libération (acceptation ou refus), à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelles.

### **Dossier de spécification du médicament expérimental**

Dossier de référence contenant, ou faisant référence aux documents recueillant toutes les informations nécessaires à la rédaction d'instructions détaillées concernant la préparation, le conditionnement, les essais de contrôle de la qualité, la libération des lots et l'expédition des lots du médicament expérimental. (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).

### **Echantillonnage**

Prélèvement d'une quantité représentative d'un lot de matière première ou d'une préparation terminée en vue d'en effectuer l'analyse (cf. chapitre 2.3.2. du présent guide).

### **Echantillothèque**

Ensemble des échantillons de matières premières et de préparations terminées selon les dispositions du présent guide.

### **Équipement critique**

Équipement important et essentiel pour la réalisation d'une opération de préparation ou de contrôle.

### **Enregistrement**

Document qui fournit des preuves tangibles des activités effectuées ou des résultats obtenus. Un enregistrement peut être écrit ou conservé sur un support de données sécurisé.

### **Essai clinique portant sur un médicament**

Toute recherche biomédicale portant sur un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité (article R.1121-1 du CSP).

### **Étalonnage**

Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précises, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure ou encore les valeurs données par une mesure matérielle et les valeurs correspondantes d'un étalon.

A ne pas confondre avec le "calibrage" qui est le repositionnement de chaque repère d'un instrument de mesure aux valeurs de l'étalon de référence.

### **Exception justifiée**

Il est possible de déroger à la règle dès lors que les circonstances imposent une approche différente et à la condition que la solution proposée apporte un niveau d'adéquation et de sécurité sanitaire au moins équivalent et motivé par le pharmacien de la structure.

### **Excipient à effet notoire**

Excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (Article R. 5121-8 du CSP).

### **Faisabilité**

Appréciation, en vue de sa réalisation, de la conformité d'une préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques (cf. chapitres 3.1.2.1. et 3.4.1 du présent guide).

### **Gestion de la qualité**

Ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux préparés sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).

### **Instruction**

Document qui décrit la manière dont une opération doit être effectuée ainsi que les moyens nécessaires pour la mener à bien. Les instructions se distinguent des procédures par le fait qu'en général elles ne concernent qu'une opération précise, un service, une machine ou une personne.

### **Investigateur(s)**

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu (article L.1121-1 du CSP) .

### **Levée de l'insu**

Communication de l'identité d'un médicament ayant fait l'objet d'une mise en insu (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).

### **Libération**

Décision claire d'acceptation ou de refus d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée par le pharmacien ou le pharmacien auquel il a donné délégation.

### **Lot**

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Par exemple : une préparation magistrale pour un seul patient correspond à un lot ; plusieurs préparations magistrales de formules identiques dont la préparation est commune constituent un lot ; une préparation hospitalière ou officinale correspond à un lot.

### **Matière première à usage pharmaceutique**

Tout composant utilisé dans la réalisation d'une préparation (substances actives, excipients, éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou à leur être administrés).

### **Médicament expérimental**

Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée (article L.5121-1-1 du CSP).

### **Médicament utilisé comme référence**

Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est-à-dire témoin actif) ou placebo utilisé comme témoin dans une recherche biomédicale (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).

### **Mise en insu**

Procédure dans laquelle une ou plusieurs parties intervenant dans la recherche ne sont pas informées de l'identité des traitements attribués aux personnes qui se prêtent à la recherche. Dans une procédure en simple insu, la personne qui se prête à la recherche n'est généralement pas informée de l'identité du traitement qui lui est attribué. Dans une procédure en double insu, ni la personne qui se prête à la recherche, ni l'investigateur, ni le moniteur, ni même parfois la personne qui analyse les données ne sont informés de l'identité des traitements attribués.

Pour un médicament expérimental, la mise en insu consiste à cacher délibérément l'identité du produit conformément aux instructions du promoteur. Un essai pour lequel aucune mise en insu n'est réalisée est dit « conduit en ouvert ». (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).

### **Mode opératoire**

Voir «instruction».

### **Numéro de lot**

Combinaison caractéristique de chiffres et/ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot.

### **Pharmacopée**

Ensemble des textes de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française. (Article L. 5112-1 du CSP).

### **Préparation**

Terme désignant le produit fini (préparation terminée).

### **Préparation hospitalière**

Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 du CSP. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé (2° de l'article L.5121-1 du CSP et arrêté du 29 décembre 2003, fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières).

N.B. : Il convient de préciser que la notion de disponibilité concerne les spécialités bénéficiant d'une AMM prévue à l'article L. 5121-8 ou de l'ATU prévue à l'article L. 5121-12 du CSP.

### **Préparation magistrale**

Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales (1° de l'article L.5121-1 du CSP).

Préparation rendue nécessaire par la recherche biomédicale Produit répondant à la définition du médicament, pouvant être fourni aux personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. Il s'agit, soit du médicament expérimental tel que défini dans ce glossaire ci-dessus, soit d'un produit fourni comme médicament associé ou comme médicament de secours pour des raisons préventives, diagnostiques, ou thérapeutiques et/ou peut être nécessaire afin de garantir une prise en charge médicale adaptée de la personne qui se prête à la recherche. Il est possible également que ce produit soit utilisé conformément au protocole afin d'obtenir une réponse physiologique.

### **Préparation officinale**

Tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (3° de l'article L.5121-1 du CSP).

### **Préparatoire**

Emplacement adapté, réservé et pouvant être séparé pour l'exécution et le contrôle des préparations, au sein de l'officine ou de la PUI.

### **Procédure**

Manière spécifiée d'accomplir une activité.

Lorsqu'une procédure est exprimée par un document, il est préférable d'utiliser le terme "procédure écrite".

Une procédure écrite comporte généralement :

- l'objet et le domaine d'application d'une activité ;
- ce qui doit être fait et qui doit le faire ;
- quand, où et comment cela doit être fait ;
- quels matériels, équipements et documents doivent être utilisés ;
- comment cela doit être maîtrisé et enregistré.

La procédure peut être complétée par des instructions de travail détaillant l'action à accomplir.

### **Procédure documentée**

Selon la norme ISO 9001:2000, lorsque le terme "procédure documentée" est utilisé, cela signifie que la procédure est établie, appliquée et tenue à jour (Idem pour la définition précédente).

### **Processus**

Toute activité utilisant des ressources et gérée de manière à permettre la transformation d'éléments d'entrée en éléments de sortie, peut être considérée comme un processus. L'élément de sortie d'un processus constitue souvent l'élément d'entrée du processus suivant.

### **Produit officinal divisé (POD)**

Toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée préparé à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur (4° de l'article L.5121-1 du CSP).

### **Promoteur**

La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu (article L.1121-1 du CSP).

### **Protocole**

Document daté, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche (article R. 1123-20 du CSP).

### **Qualification**

Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus (Norme ISO 9000:2005 du 15 septembre 2005).

### **Quarantaine**

Situation des matières premières, des articles de conditionnement et des préparations en cours ou terminées, isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

### **Radioactivité**

Phénomène de transformation spontanée d'un nucléide avec émission de rayonnements ionisants.

### **Radionucléide**

Nucléide radioactif.

### **Radiopharmacie**

Domaine de la pharmacie relatif aux médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousseaux, précurseurs tels que définis à l'article L. 5121-1 du CSP et, par extension, locaux de la pharmacie à usage intérieur, implantés dans un service de médecine nucléaire, affectés à la préparation et au contrôle de ces produits, ainsi qu'à leur livraison et leur stockage.

### **Radiopharmacien**

Pharmacien assurant au sein d'une pharmacie à usage intérieur l'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousseaux et précurseurs, ainsi que leur dispensation et répondant aux conditions de qualification et de formation prévues par l'arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers.

### **Randomisation (ou tirage au sort)**

Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche, est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche. (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).

### **Rappel**

Décision prise pour retirer du marché un ou plusieurs lots de préparations et procédure mise en oeuvre pour appliquer cette décision.

### **Reconstitution**

La reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou de médicaments expérimentaux est une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, ou le cas échéant, dans le protocole de la recherche biomédicale.

La reconstitution peut être effectuée dans des unités de soins selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ou le protocole de la recherche. Toutefois, selon les circonstances et en considérant le risque inhérent à la reconstitution du médicament, elle peut être réalisée au sein d'une PUI. Dès lors qu'elle est réalisée dans une PUI, sa réalisation doit suivre les présentes bonnes pratiques afin de conserver l'unicité des procédures. En cas de dilution ou de mélange après reconstitution non prévus par le RCP ou le protocole de la recherche biomédicale, cette opération de dilution ou de mélange constitue une préparation devant répondre aux dispositions du présent guide.

#### **Registre des matières premières**

Support papier ou informatique où sont consignées toutes les données relatives aux matières premières.

#### **Responsable assurance qualité**

Personne chargée de s'assurer de la mise en place et du bon fonctionnement du système qualité.

#### **Retour**

Renvoi d'une préparation à la pharmacie, que la préparation présente ou non un défaut de réalisation (voir chapitre 4.4.2.).

#### **Sas**

Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes ne pouvant être ouvertes en même temps, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement) afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé pour le personnel et/ou pour les produits.

#### **Source radioactive non scellée**

Source dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion radioactive.

#### **Source radioactive**

Appareil, substance radioactive ou installation pouvant émettre des rayonnements ionisants ou des substances radioactives.

#### **Sous-traitance**

Exécution par un tiers dénommé le sous-traitant, d'une opération ou d'une vérification pour le compte du donneur d'ordre, dans le cadre d'un contrat écrit.

#### **Spécification**

Document énonçant des exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la préparation.

1. Il convient d'utiliser un qualificatif pour préciser le type de spécification, comme par exemple «spécification de produit», «spécification d'essai».
2. Il convient qu'une spécification contienne des dessins, des modèles ou autres documents appropriés ou qu'elle en indique la référence. Il convient également qu'elle indique les moyens et les critères suivant lesquels la conformité peut être vérifiée.

#### **Stérilité**

Absence de tout micro-organisme viable.

#### **Système qualité**

Ensemble de l'organisation, des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en oeuvre la gestion de la qualité.

#### **Traçabilité**

Aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un produit ou d'un processus au moyen d'informations et d'identifications enregistrées (comme par exemple le registre ordonnancier des préparations).

#### **Validation**

Confirmation par examen et apport de preuves tangibles que la mise en oeuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (norme ISO 9000 : 2005 du 15 septembre 2005).

#### **Zone d'atmosphère contrôlée**

Une zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologique et particulière de l'air sont maîtrisées (cf. chapitre 4.4.1. du présent guide).

## Partie I : Généralités

### Chapitre 1 - Préparation

#### 1.1. Principes et généralités

1.1.1. Une préparation n'est entreprise qu'après vérification par le pharmacien de sa conformité aux textes en vigueur (notamment au regard de certaines décisions d'interdictions de préparations). Dans le cas où une préparation est inscrite au formulaire national de la pharmacopée, le pharmacien se conforme à la formule décrite.

1.1.2. Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés spécifiques pour la réaliser et la contrôler. La préparation est menée sous la responsabilité du pharmacien par des personnes compétentes et qualifiées au sens du CSP, dont les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie quels que soient leurs statuts, et suivant une formation continue conformément aux textes en vigueur<sup>7</sup>.

1.1.3. Le pharmacien a la responsabilité de décision de réalisation des préparations. Il en apprécie la faisabilité (cf. chapitres 3.1.2.1. et 3.4.1. du présent guide). Il refuse une préparation s'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques et/ou que celle-ci est dangereuse<sup>8</sup>. S'il n'est pas en mesure de la réaliser, il le notifie au prescripteur et propose, si possible, une alternative.

1.1.4. L'organisation, l'hygiène, la protection et la formation du personnel réalisant des préparations sont conformes aux principes généraux des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière. Concernant l'hygiène du personnel en officine et en PUI, des instructions détaillées consacrées à l'hygiène sont établies et adaptées aux différentes activités. Elles comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures sont comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans certaines zones dédiées. L'affectation à des activités ayant une incidence sur la qualité des prestations doit tenir compte de l'état de santé du personnel. Il est interdit de manger, de boire, de fumer, d'introduire et de conserver des denrées alimentaires ainsi que des médicaments personnels en-dehors des zones prévues à cet effet. Un organigramme précis est établi, ainsi que des fiches de fonction écrites définissant les tâches spécifiques des membres du personnel assumant des responsabilités pour les préparations et leurs contrôles et possédant les qualifications adéquates requises par les textes en vigueur.

1.1.5. L'ensemble des activités reliées au processus de préparation, notamment les opérations de préparation, de conditionnement et de contrôle s'inscrit dans le système de gestion de la qualité mis en place. La gestion de la qualité en PUI est réalisée selon les principes définis dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière<sup>9</sup> ; pour les officines de pharmacie, la gestion de la qualité est réalisée selon les principes du présent guide.

1.1.6. Les opérations de division, de conditionnement et d'étiquetage de toute matière première ou préparation déjà réalisée relèvent des présentes bonnes pratiques.

1.1.7. Les opérations de préparation et de conditionnement sont réalisées en utilisant le système documentaire décrit au chapitre "Gestion de la qualité et documentation" du présent guide et suivent des procédures documentées : elles répondent aux présents principes de bonnes pratiques de préparation en vue d'obtenir des préparations conformes à la qualité requise.

1.1.8. Un dossier de lot de la préparation est constitué pour chaque lot préparé (cf. glossaire et chapitre 3.4.3. et annexe A § A.9. du présent guide) afin d'assurer notamment la traçabilité des opérations conduisant à la préparation.

1.1.9. Toute référence à la pharmacopée mentionnée dans les présentes bonnes pratiques correspond à l'ensemble des textes en vigueur de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française (L. 5121-1 et L. 5112-1 CSP). Lorsqu'un texte n'est pas publié dans les deux pharmacopées précitées, il peut être fait référence à la pharmacopée officielle ou à un formulaire officiel d'un autre Etat membre de l'Union Européenne.

<sup>7</sup> Articles L. 4236-1, L. 4242-1 et L. 6155-1 du CSP

<sup>8</sup> Article R. 4235-61 du CSP

<sup>9</sup> Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 2001-BOS 2 bis.



1.1.10. Les locaux et matériels (sols, cloisons, plafonds, mobiliers, éclairage, ventilation, traitement d'air, température, humidité, etc.) sont exclusivement réservés à l'exécution et au contrôle des préparations, sont adaptés aux opérations effectuées, sont nettoyés et désinfectés et sont conformes aux dispositions précisées dans les textes en vigueur. Les surfaces de travail du préparatoire sont lisses, imperméables, sans fissures et sont facilement nettoyables.

1.1.11. Les appareillages, les équipements et les installations de préparation ou de contrôle sont qualifiés avant utilisation : les certificats de qualification réalisés sous la responsabilité des fournisseurs selon les étapes décrites ci-dessous, sont conservés pendant la "durée de vie" de ces appareillages, équipements et installations. La qualification d'un équipement, définie dans le glossaire du présent guide, est divisée en trois étapes : qualification d'installation, qualification opérationnelle et qualification de performance, précédées de la qualification de conception pour l'acquisition d'un équipement.

1.1.12. Toute méthode de préparation et de contrôle est validée avant sa mise en oeuvre. Toutes les modifications de ces méthodes sont suivies impérativement d'une nouvelle validation. Les résultats des validations sont conservés conformément aux règles d'archivage (cf. chapitre 3.5. du présent guide).

1.1.13. Des mesures à caractère organisationnel et technique sont prises pour éviter les contaminations, en particulier les contaminations croisées et microbiennes, les confusions et les erreurs (cf chapitre 1.3.).

1.1.14. Les produits réceptionnés et les préparations terminées sont mis en quarantaine immédiatement après leur réception ou leur préparation et jusqu'à leur libération en vue de leur usage, leur stockage ou leur dispensation.

1.1.15. Les produits réceptionnés et les préparations terminées sont stockés dans les conditions appropriées et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

1.1.16. Dans les opérations de préparation où cela se justifie, tout écart observé entre le rendement théorique attendu et le rendement effectif est expliqué. Des limites d'acceptation sont établies.

1.1.17. A tout moment au cours du processus, les matières premières, les matériels utilisés et les préparations sont identifiés.

1.1.18. L'accès aux zones de préparation et de contrôle est limité aux personnes habilitées par le pharmacien.

1.1.19. La reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou des médicaments expérimentaux est à réaliser selon les dispositions définies dans le glossaire du présent guide.

## 1.2. Matières premières à usage pharmaceutique et articles de conditionnement

On entend par matière première à usage pharmaceutique tous les composants d'un médicament, à savoir :

- la ou les substances actives ;
- le ou les excipients, y compris l'eau ;
- les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés chez l'homme (exemple : capsules dures ou gélules).

Une substance n'est pas par nature une matière première à usage pharmaceutique mais elle le devient en fonction de l'usage auquel elle est destinée. Les matières premières cédées à une pharmacie sont donc présumées à usage pharmaceutique.

Les matières premières à usage pharmaceutique répondent aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent et sont conformes avec la monographie de la pharmacopée « substances pour usage pharmaceutique ». Les substances actives et certains excipients sont fabriqués et distribués en conformité avec des bonnes pratiques<sup>10</sup>.

Pour l'exécution des préparations, seules les matières premières répondant aux spécifications de la pharmacopée sont utilisées, sauf en cas d'absence de matière première répondant aux dites spécifications disponibles et adaptées à la réalisation de la préparation considérée<sup>11</sup>.

La définition des articles de conditionnement correspond à celle du glossaire.

<sup>10</sup> Article L. 5138-2 et L. 5138-3 du CSP

<sup>11</sup> Article L. 5121-6 du CSP

Les adjuvants de préparation (matières premières entrant dans le procédé de préparation, éliminées dans une étape ultérieure et ne figurant pas dans la composition du produit fini) sont à considérer comme des excipients.

### 1.2.1. Approvisionnement

Les matières premières à usage pharmaceutique utilisables pour les préparations peuvent provenir de différentes sources qui sont à rechercher selon l'ordre de priorité suivant :

- a) matières premières entrant dans la composition d'une spécialité pharmaceutique autorisée conformément aux dispositions de l'article L. 5121-8 du CSP, fournies par l'établissement pharmaceutique de fabrication autorisé et étant du même fournisseur et de la même qualité que celle de ladite spécialité ;
- b) matières premières fabriquées en France ou dans l'Union Européenne et provenant d'établissements, définis aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP, ayant des activités de fabrication (complète ou partielle ou réalisant divers procédés de division ou de conditionnement) ou de distribution (ayant des activités de reconditionnement et de réétiquetage) de matières premières à usage pharmaceutique, déclarés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou bien déclarés ou autorisés auprès des autorités compétentes des pays de l'Union Européenne et détenteurs d'un certificat de bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par les autorités compétentes des pays de l'Union Européenne, conformément aux textes en vigueur ;
- c) matières premières provenant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés ou provenant de distributeurs (n'ayant pas d'activité de reconditionnement ou de réétiquetage) ou d'importateurs de matières premières à usage pharmaceutique définis aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP déclarés auprès de l'Afssaps ou bien déclarés ou autorisés auprès des autorités compétentes dans les pays de l'Union Européenne conformément aux textes en vigueur ;
- d) lorsque la matière première en vrac n'est pas disponible et sous réserve d'une étude de faisabilité le pharmacien peut utiliser en tant que matières premières des spécialités pharmaceutiques définies à l'article L. 5111-2 du CSP (voir annexe B).

Pour les matières premières décrites à la pharmacopée, la conformité à la monographie doit être démontrée. La conformité à la monographie de la pharmacopée suppose que la monographie soit adaptée au contrôle de la matière première, en fonction du mode de préparation. Les CEP, (Certificate of suitability to the monograph of the European Pharmacopoeia), disponibles chez le fournisseur, sont réputés démontrer la capacité des méthodes de la monographie à contrôler efficacement la matière première objet du certificat.

Les matières premières non enregistrées pour la médecine humaine ou non décrites à une pharmacopée officielle ne peuvent pas être utilisées comme matières premières pour les préparations, sauf exceptionnellement<sup>12</sup> en cas d'impossibilité d'approvisionnement par les sources décrites au premier paragraphe du chapitre 1.2.1. a),b),c),d), et sous réserve qu'elles aient bénéficié d'une expertise physico-chimique et toxicologique adaptée et sauf, le cas échéant, dans le cadre de recherches biomédicales.

Le pharmacien veille à ce que son fournisseur dispose d'un système d'assurance de la qualité permettant de garantir la reproductibilité et l'homogénéité de la qualité et la traçabilité des lots qui lui sont livrés. Le fournisseur fournit au pharmacien la garantie qu'il a mis en place un tel système d'assurance de la qualité par exemple par la présentation du certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par les autorités compétentes des pays de l'Union Européenne.

Les quantités de matières premières commandées sont en rapport avec une utilisation usuelle et avec les conditions d'approvisionnement de la pharmacie afin que la durée de stockage soit adaptée.

Lorsqu'il est envisagé, à titre exceptionnel, en lien avec le prescripteur, dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique permettant l'ajustement du dosage ou de la forme galénique et dans le cadre d'une pathologie pour laquelle cette spécialité n'existe pas, la préparation d'une forme pharmaceutique appropriée, issue du déconditionnement d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'importation en France peut être réalisée, après avoir évalué les conséquences d'une telle opération sur la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité de la préparation, en prenant en compte l'annexe B du présent guide.

<sup>12</sup> Article L. 5121-6 du CSP

Dans le cas de préparations injectables (nutrition parentérale, médicaments cytotoxiques ou autres), il est recommandé, chaque fois que l'étude de faisabilité le permet, de réaliser les préparations à partir des spécialités pharmaceutiques présentées sous forme injectable (solutions, lyophilisats, poudres, etc.).

Pour la réalisation des préparations, seuls les excipients décrits à la pharmacopée peuvent être utilisés. Toutefois, à défaut et lorsque la préparation n'est ni parentérale ni stérile ni pour inhalation, les excipients à usage alimentaire peuvent être utilisés dans les conditions d'approvisionnement et de contrôle requises par le présent guide.

### **1.2.2. Réception**

A chaque livraison, un contrôle de l'intégrité du conditionnement primaire et une vérification de la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur pour chaque contenant de matière première sont réalisés.

La matière première est conservée dans son conditionnement primaire d'origine, sous réserve qu'il soit approprié. L'extérieur des récipients est nettoyé si nécessaire. Les récipients reçus endommagés ou touchés par tout autre incident visible qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit sont détectés et stockés dans une zone spécifique, en vue d'une destruction ou d'un refus.

La réception des matières premières est enregistrée chronologiquement (cf. chapitre 3.4.2.1.). Les matières premières reçoivent un numéro d'ordre d'identification qui est reporté sur le conditionnement primaire. En cas de réception de plusieurs lots, ceux-ci sont considérés individuellement pour l'enregistrement, l'échantillonnage, le contrôle et l'acceptation.

Le cas échéant, par exemple en cas d'étiquetage libellé en langue étrangère, chaque récipient de matière première porte une étiquette indiquant le titre de la monographie de la pharmacopée ou, à défaut, le nom en français utilisé au sein de la pharmacie et un numéro d'ordre d'identification.

### **1.2.3. Quarantaine**

Les matières premières endommagées ou en attente de contrôle sont isolées physiquement, ou par d'autres moyens efficaces, des matières premières contrôlées et acceptées.

Une identification appropriée (étiquette, marque définie) signale le statut de la matière première: "en attente de contrôle", "acceptée", "refusée".

### **1.2.4. Contrôles**

Le pharmacien demande au fournisseur un certificat d'analyse daté et valide correspondant au lot fourni ; pour les substances actives, ce certificat doit en outre être signé et comporter le nom et l'adresse du fabricant d'origine de la substance active. En l'absence d'un tel document, le pharmacien s'assure par des contrôles appropriés de la conformité de la matière première à la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » et à sa monographie spécifique si elle existe (cf. chapitres 2.3.2 et 2.3.3). En cas de nonconformité, le pharmacien retourne la matière première au fournisseur. En cas de doute sur la qualité, un contrôle adapté est effectué avant mise en oeuvre de la matière première.

Au cas où il subsiste un doute sur la stabilité de la matière première, le pharmacien effectue également des contrôles adaptés avant de réaliser la préparation.

Les contrôles sont réalisés selon les modalités décrites au chapitre 2.3. du présent guide.

Si, à défaut d'une matière première disponible, une spécialité pharmaceutique est utilisée, aucun contrôle de celle-ci n'est exigé au titre de matière première. Si le(s) principe(s) actif(s) de la spécialité n'est (ne sont) pas décrit(s) à la pharmacopée, il est utile de demander au fabricant, une méthode d'identification et de dosage en vue du contrôle des préparations terminées.

Au cas où une sous-traitance des contrôles est envisagée, elle ne peut concerner que les analyses qu'il n'est pas possible de réaliser au sein de la pharmacie dans les conditions prévues au chapitre 5 du présent guide.

La décision d'acceptation de la matière première par le pharmacien est portée sur le registre manuscrit ou informatisé des matières premières (cf annexe A § A.1.) et sur l'étiquetage du récipient.

En cas de refus, la décision est portée sur le registre et le récipient est clairement identifié.

Les matières premières refusées sont renvoyées aux fournisseurs dans les plus brefs délais possibles ou détruites conformément aux textes en vigueur : dans l'attente de leur renvoi ou de leur destruction, ces matières premières sont stockées dans un endroit isolé avec une étiquette « matière première refusée ».

En l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant, toute matière première est ré-analysée selon sa périodicité de re-contrôle, précisée dans ses spécifications, et au minimum tous les cinq ans.

Un échantillon de chaque lot de matières premières est conservé dans une échantillothèque dans les conditions prévues au chapitre 1.5.6.

#### **1.2.5. Stockage**

Les matières premières acceptées sont stockées conformément à la réglementation en vigueur et à leurs spécifications propres.

Le pharmacien est particulièrement vigilant sur la rotation des stocks de matières premières. Elles sont utilisées selon les règles « premier entré / premier sorti » et « premier à périmer / premier à sortir ». Le pharmacien prend toute mesure afin de s'assurer que seules les matières premières autorisées et présentant toujours la qualité pharmaceutique requise sont utilisées.

Dès la réception d'une matière première (cf. annexe A5A.1.), en l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant, il est ajouté en clair la date limite d'utilisation ou de recontrôle. Elle est décidée au moyen des indications provenant du fournisseur et en accord avec le pharmacien. De plus, il est ajouté sur le récipient sa date de première ouverture.

Le mélange de plusieurs lots d'une matière première dans un même récipient est interdit, ainsi que le transvasement à partir du récipient d'origine.

Les matières premières refusées sont conservées dans un endroit dédié avant d'être retournées au fournisseur ou détruites, selon les textes en vigueur.

Les matières premières périmées ou interdites d'utilisation doivent être détruites par des organismes habilités selon les textes en vigueur relatifs à l'élimination des déchets. En attendant leur destruction, elles doivent être identifiées comme telles et conservées dans un endroit dédié afin de ne pas être utilisées.

#### **1.2.6. Articles de conditionnement**

L'approvisionnement, la réception et la conservation des articles de conditionnement primaires et extérieurs fait l'objet de la même attention que celle apportée aux matières premières.

Le choix des articles de conditionnement est notamment effectué afin que toute ouverture inopportune ou altération du conditionnement des préparations terminées soit facilement décelable.

Le pharmacien effectue une vérification de la conformité des articles de conditionnement par rapport aux monographies de la pharmacopée européenne, quand elles existent, et aux spécifications requises.

Les textes des articles de conditionnement pré-imprimés sont vérifiés.

### **1.3. Opérations de préparation**

#### **1.3.1. Dispositions générales**

Il est nécessaire de :

- réaliser une seule préparation à la fois afin d'éviter les risques d'erreurs et de contaminations ;
- confier à la même personne qualifiée au sens du CSP la réalisation de la totalité de la préparation ;
- ne pas interrompre cette personne avant la réalisation complète de la préparation ;
- respecter l'ensemble des procédures et instructions établies par écrit ;
- consigner par écrit dans le dossier de lot de la préparation toutes les données utiles à la garantie de sa qualité (cf. annexe A § A.9.) : les enregistrements sont effectués au moment où chaque action est réalisée.

### 1.3.2. Prévention des contaminations croisées pendant la préparation

Les dispositions suivantes sont respectées :

- préparation des différentes formes pharmaceutiques dans des zones séparées ;
- dans le cas d'utilisation d'une même zone, pas de réalisation de préparations différentes en même temps ;
- production « par campagne » à considérer le cas échéant ;
- mise en oeuvre d'opérations de nettoyage et de désinfection appropriées et d'efficacité connue ;
- élimination des déchets ;

et chaque fois que nécessaire :

- traitement d'air approprié ;
- habillage protecteur et spécifique ;
- préparation dans des zones à atmosphère contrôlée.

Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières sont prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières.

### 1.3.3. Opérations préliminaires

Pour toute préparation, les règles suivantes sont respectées :

- s'assurer de la propreté du matériel, de la zone de travail et des locaux ;
- s'assurer du statut du matériel, notamment de son éventuelle qualification ;
- vérifier que toute matière première, ou article de conditionnement d'un lot précédent ou n'entrant pas dans la préparation, tout produit et tout résidu de préparation antérieure et document devenu inutile sont absents de la zone de travail ;
- s'assurer qu'un dispositif de récupération des déchets est mis à disposition et qu'il est convenablement identifié ;
- vérifier, selon le procédé utilisé et éventuellement en fonction de la préparation à réaliser, les contrôles d'environnement qui s'imposent ;
- vérifier que le matériel utilisé pour les pesées<sup>13</sup> est adapté à l'usage et subit un étalonnage régulier, en interne à une fréquence définie, et par un organisme agréé une fois par an au minimum<sup>14</sup>. Les matériels de mesure volumétrique adaptés à l'usage sont également contrôlés par des méthodes appropriées.

Le manipulateur respecte les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, voire le port de gants pour certaines préparations.

Avant de commencer la préparation, le manipulateur rassemble sur le plan de travail les éléments nécessaires (matières premières, articles de conditionnement, matériels...), ainsi que la documentation nécessaire (procédures, instructions, dossier de lot de la préparation...) ; il vérifie notamment la qualité des matières premières (limpidité pour les solutions, aspect pour les poudres, étiquetage, date de péremption), l'existence d'articles de conditionnement adaptés, l'intégrité des emballages et la date de péremption des matériels stériles éventuellement utilisés.

### 1.3.4. Mise en oeuvre des matières premières

Seules peuvent être utilisées dans la préparation les matières premières qui ont été libérées à l'issue du contrôle de la qualité dans les conditions prévues au chapitre 2.3.2. du présent guide et qui sont en cours de validité.

La mise en oeuvre des matières premières obéit à trois obligations :

- la méthode de mesure des quantités de matières premières à mettre en oeuvre est choisie notamment en fonction de leur nature et de la quantité à mesurer ;
- la mesure du volume ou la pesée des quantités de matières premières fait l'objet d'enregistrements ;
- les matières premières sont identifiables de manière permanente au cours des opérations précitées.

<sup>13</sup> Décret n° 91-330 du 27 mars 1991 relatif aux instruments de mesure à fonctionnement non automatique et Décret n° 2001-387 du 3 mai 2001 modifié relatif au contrôle des instruments de mesure.

<sup>14</sup> Arrêté du 26 mai 2004 relatif aux instruments de pesage à fonctionnement automatique.

Le matériel utilisé pour les pesées est de portée et de sensibilité adaptées aux masses mesurées.

Les récipients servant à contenir et à mesurer des matières premières sont parfaitement propres et secs.

Lors de la préparation, la nature de chaque matière première utilisée, ainsi que sa masse ou son volume, sont à vérifier indépendamment, soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement automatique direct sur le contenant, soit par une seconde personne qualifiée au sens du CSP, et la vérification notée dans le dossier de lot de la préparation.

Les mesures sont effectuées par du personnel qualifié et selon des procédures écrites et documentées.

L'édition d'un ticket de pesée est recommandée.

La pesée ou la mesure du volume des matières premières est réalisée de manière à ne pas altérer leurs qualités physico-chimiques et/ ou microbiologiques ni, si c'est le cas, rompre leur stérilité. La manipulation des matières premières, notamment pendant cette opération de pesée ou de mesure du volume, ne doit pas représenter un risque de contamination de l'environnement.

A chaque opération, les récipients sont ouverts avec les mêmes précautions que celles utilisées pour l'échantillonnage et refermés en évitant toute contamination croisée avec d'autres matières premières et toute contamination microbienne (cf. chapitre 2.3.2. du présent guide).

Le délai entre les mesures des quantités ou de volumes nécessaires et la préparation est le plus court possible.

Toutes les mesures de quantités ou de volumes sont enregistrées et reportées dans le dossier de lot de la préparation dont la composition est définie en annexe A § A.9. En cas d'utilisation de spécialités pharmaceutiques en tant que matières premières, leurs conditionnements primaires ne sont pas ouverts avant la préparation. Dans le cas contraire, la conservation des spécialités est à valider.

### **1.3.5. Réalisation de la préparation**

La préparation est réalisée en respectant les instructions de préparation (cf. chapitre 3.4.2.2. et annexe A § A.6. du présent guide) et ses spécifications comportant notamment la composition qualitative et quantitative détaillée (cf. chapitre 3. 4.2.5. et annexe A § A.3.).

Dans le cas de préparations orales pulvérulentes réalisées à partir d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France, l'excipient principal de sa formulation peut s'avérer le plus approprié en tant qu'excipient diluant. Les instructions de préparation détaillent notamment chaque étape de la préparation (cf. chapitre 3.4.2.2. du présent guide).

La préparation est réalisée d'une manière continue de la mise en oeuvre des matières premières jusqu'à la préparation terminée en excluant, sauf justification technique, la conservation d'un produit à un stade intermédiaire qui devra dans ce cas être muni d'un étiquetage permettant son identification précise.

Chaque fois que cela est nécessaire, un contrôle en cours permet de garantir le bon déroulement des opérations.

Dans la zone de préparation et de contrôle, tout contenant est identifié par le nom et le statut du contenu (par exemple : préparation en cours, préparation en attente de contrôle, déchets de fabrication).

Le relevé des données relatives au déroulement des opérations est fait au fur et à mesure, notamment pour faciliter les bilans comparatifs et détecter une éventuelle anomalie lors de la préparation.

### **1.4. Opérations de conditionnement**

Il est nécessaire de s'assurer de l'absence de tout article de conditionnement d'un lot précédent ou étranger à l'opération à effectuer.

Les opérations de conditionnement sont réalisées en respectant les instructions de conditionnement (cf. chapitre 3.4.2.2. et annexe A § A.7. du présent guide).

Les conditionnements primaires sont adaptés aux formes galéniques qu'ils sont destinés à contenir (quantité, qualité, dimensions) tout en évitant les interactions contenant/contenu.

L'identité et l'état de propreté des articles de conditionnement sont vérifiés.

Toutes les préparations de présentation semblable sont faites consécutivement ou dans des zones séparées (sans croisement des flux), afin d'éviter tout risque de contamination croisée, ou tout risque de confusion ou d'erreur.

Les contrôles en cours de conditionnement concernent notamment :

- l'aspect général des articles de conditionnement utilisés ;
- la présence de l'ensemble des articles de conditionnement ;
- le fonctionnement correct des appareillages automatiques, notamment au niveau de l'impression du numéro de lot et de la péremption ;
- la pré-impression éventuelle des articles de conditionnement.

A la fin des opérations de conditionnement, le bilan comparatif est fait. S'il y a lieu, l'excédent d'articles pré-imprimés est détruit avec enregistrement de la destruction.

## **1.5. Préparations terminées**

### **1.5.1. Contrôles**

Les préparations terminées en attente de contrôle sont maintenues en quarantaine, isolées des préparations acceptées et des préparations refusées. Une identification appropriée signale que la préparation est en attente de contrôle, acceptée ou refusée.

L'examen des préparations et les documents nécessaires pour les contrôles et pour la libération des préparations sont décrits au chapitre 2.3. du présent guide.

### **1.5.2. Date limite d'utilisation**

La date limite d'utilisation des préparations terminées est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essais de stabilité. A défaut, la date limite d'utilisation ne peut dépasser un mois. Cette limite peut être réduite en fonction de la stabilité de la préparation.

### **1.5.3. Etiquetage**

L'étiquetage des préparations est conforme à la réglementation en vigueur<sup>15</sup> et n'entraîne pas de risque de confusion (cf. chapitre 3.4.2.3. et annexe A § A.5. du présent guide).

L'étiquette de la préparation terminée comporte les éléments indiqués à l'annexe A §A.5 du présent guide.

Si des conditions particulières d'utilisation le justifient, la préparation est accompagnée d'une notice de bon usage.

Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement sont lisibles et précises. Elles ne doivent ni s'effacer ni se décolorer. Les données manuscrites sont à éviter autant que possible.

Toutes les mentions imprimées et/ou inscrites à la main sont vérifiées systématiquement à intervalles réguliers, en particulier la date limite d'utilisation et le numéro de lot.

### **1.5.4. Libération**

La conformité d'une préparation terminée est définie en fonction de la correspondance aux spécifications mentionnées dans le chapitre 3.4.2.5. et annexe A § A.3. du présent guide.

La mise en oeuvre des matières premières entrant dans la composition de la préparation, les calculs visant à déterminer les volumes ou les quantités mises en oeuvre et les résultats des contrôles réalisés font l'objet d'une attention particulière du pharmacien en charge de la libération.

Un pharmacien désigné de la pharmacie à usage intérieur ou de l'officine de pharmacie, dans laquelle a été réalisée la préparation et les contrôles, est le seul apte à procéder à la libération (acceptation ou refus) des préparations terminées au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.) et d'un échantillon de la préparation dans les conditions précisées au chapitre 1.5.6. du présent guide. Sa décision est formalisée par un compte-rendu inclus dans le dossier de lot de la préparation. Si certaines préparations sont refusées, elles en portent clairement l'indication.

En cas de sous-traitance de la préparation et/ou des contrôles, par un ou plusieurs prestataires, le pharmacien de la pharmacie à usage intérieur ou de l'officine de pharmacie réalisant la dispensation est le seul apte, sauf conditions définies par le contrat de sous-traitance, à libérer ou refuser les préparations terminées au vu des données

<sup>15</sup> Exemples : article R. 5132-18 du C.S.P. pour les préparations contenant des substances vénéneuses, article R. 5121-16 du C.S.P. pour les médicaments expérimentaux, article R. 5125-46 pour les autres préparations.

enregistrées dans le dossier de lot de la préparation (cf annexe A§A.9) et d'un échantillon de la préparation. Sa décision est formalisée par un compte-rendu. Si certaines préparations sont refusées, elles en portent clairement l'indication.

#### **1.5.5. Stockage**

Après libération, les préparations terminées sont immédiatement stockées dans des conditions conformes à la réglementation en vigueur et compatibles avec les spécifications de leur conservation.

Les préparations terminées refusées sont conservées séparément dans l'attente de leur destruction. Le pharmacien approuve préalablement cette destruction.

#### **1.5.6. Échantillothèque**

##### ***a) Échantillothèque des matières premières :***

Un échantillon de chaque lot de matières premières est conservé dans une échantillothèque (cf. annexe A § A.10.) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation, en cas d'approvisionnement en-dehors des établissements définis au chapitre 1.2.1. a) et b) du présent guide ou lorsque le fournisseur ne présente pas de certificat d'analyse du lot correspondant ou que le contenant ne dispose pas de système d'inviolabilité.

##### ***b) Échantillothèque des préparations terminées :***

Un échantillon de chaque lot de préparations terminées (cf. chapitre 2.3.2. et 8.1.11. du présent guide) est conservé, sauf exceptions justifiées et sauf pour les préparations magistrales préparées pour un seul patient. La quantité minimale conservée permet de réaliser au moins une analyse complète.

Ces échantillons sont conservés dans les conditions prévues pour la préparation pendant une durée au moins égale à leur date limite d'utilisation augmentée d'un an, sauf exceptions justifiées (cf. chapitre 8.1.11. pour les médicaments expérimentaux).

L'échantillothèque est à gérer en tenant compte des informations du registre des échantillons de l'échantillothèque (cf. annexe A § A.10.).

Echantillothèque des médicaments expérimentaux : cf. 8.1.11.

## **Chapitre 2 - Contrôles**

### **2.1. Généralités**

Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation. Ils garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que toutes les matières premières, tous les articles de conditionnement et toutes les préparations sont libérés pour l'utilisation dès lors que leur qualité a été jugée satisfaisante.

L'évaluation des préparations terminées, en vue de leur libération pour la dispensation, prend en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les contrôles des matières premières (cf. chapitre 1.2.4. du présent guide) et des articles de conditionnement, les conditions de préparation, l'examen des documents de préparation, la conformité aux spécifications de la préparation terminée et l'examen du conditionnement final.

L'activité de contrôle est indépendante de l'activité de préparation, pour autant que les effectifs de la structure le permettent. Les contrôles sont placés sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications requises et une expérience suffisante.

Des moyens suffisants en personnel, en matériel et locaux sont disponibles afin que soit garantie la mise en oeuvre efficace et fiable des contrôles.

### **2.2. Exigences fondamentales**

Les exigences fondamentales sont les suivantes :

- Les installations sont adaptées,
- Le personnel est qualifié et régulièrement formé aux activités de contrôle,



- Des procédures écrites sont disponibles pour l'échantillonnage, l'analyse des matières premières et des préparations terminées et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement,
- Les échantillons sont prélevés selon des méthodes approuvées,
- Le matériel est qualifié et les méthodes d'analyse sont validées,
- Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement,
- L'évaluation de la préparation terminée comporte un examen et une revue critique des documents de préparation, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures écrites établies,
- Tout lot de préparation ne peut être libéré pour la dispensation que par un pharmacien et après que celui-ci se soit assuré qu'il répond aux spécifications requises,
- Des échantillons de référence des matières premières et des préparations terminées sont conservés, sauf exceptions justifiées, en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire (cf. chapitre 1.5.6).

A côté des missions et exigences mentionnées ci-dessus, le pharmacien a d'autres attributions telles que :

- l'établissement, la validation et la mise en oeuvre des procédures écrites de contrôles ;
- la vérification du bon état de fonctionnement des matériels ;
- la tenue de l'échantillothèque ;
- la vérification de l'étiquetage des récipients ;
- le contrôle de la stabilité des produits ;
- une participation aux enquêtes effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits et la mise en place de mesures correctives pouvant conduire à leurs rappels le cas échéant.

## **2.3. Organisation**

Les locaux et matériels sont adaptés aux opérations effectuées et sont conformes aux dispositions précisées dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (Chapitre "Locaux et matériels" § 3.3.4.) et, pour les officines de pharmacie, dans le CSP (article R. 5125-10).

Le secteur des contrôles est conçu et installé en vue de son usage. Il est spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage est adaptée aux échantillons et aux dossiers.

En l'absence de moyens attribués ou existants à la pharmacie, le recours à d'autres laboratoires extérieurs à la pharmacie, pour réaliser des analyses en sous-traitance, est possible selon les exigences du chapitre 5.5.3. Ce recours est mentionné dans les dossiers de lots.

### **2.3.1. Documents**

Les documents utilisés suivent les principes énoncés au chapitre 3 "Gestion de la qualité et documentation".

Des procédures écrites et validées stipulant de façon précise les opérations à effectuer sont mises à disposition du personnel pour être rigoureusement suivies. Ces procédures sont mises à jour régulièrement en fonction de l'évolution de la réglementation et de l'état des connaissances. Elles sont rédigées à partir des ouvrages de référence ou tout autre élément disponible jugé pertinent pour les contrôles, soit à partir des documents des fournisseurs pour les appareils de mesure.

Les documents relatifs au contrôle de la qualité sont disponibles :

- spécifications ;
- procédures d'échantillonnage ;
- procédures de contrôle et enregistrements (y compris documents de travail utilisés lors de l'analyse et cahiers de laboratoire) ;
- résultats d'analyses et certificats de conformité ;
- données concernant la surveillance de l'environnement, le cas échéant ;
- résultats des validations des méthodes d'analyse ;
- procédures et enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel.

Tout document concernant un lot est conservé un an au minimum après la date de péremption du lot. Les autres données originales comme les cahiers de laboratoire et les enregistrements sont conservées 5 ans au minimum après la date de libération du lot (cf. chapitre 3.5. du présent guide).

Il est nécessaire de conserver certaines données, comme les résultats d'analyses et les données de surveillance de l'environnement, de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps.

### **2.3.2. Echantillonnage et contrôle des matières premières**

#### **2.3.2.1. Echantillonnage**

Le prélèvement d'échantillons (cf. chapitre 1.2.4. du présent guide) s'effectue selon des procédures écrites précisant :

- la méthode d'échantillonnage ;
- le matériel à utiliser ;
- le type et la nature du récipient à utiliser ;
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage ;
- la quantité d'échantillons à prélever ;
- les instructions pour toute division éventuelle de l'échantillon ;
- l'identification des conditionnements à partir desquels des échantillons ont été prélevés ;
- toute précaution particulière à observer, particulièrement lors de l'échantillonnage des produits stériles ou dangereux ;
- toute précaution pour éviter toute contamination croisée avec d'autres matières premières et toute contamination microbienne ;
- les conditions de stockage.

Les échantillons sont représentatifs du lot dont ils sont issus.

#### **2.3.2.2. Contrôle**

Dans le cas des matières premières :

- émanant d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé (au sens du chapitre 1.2.1. a) du présent guide,
- ou émanant, selon les dispositions des articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP, d'un établissement ayant des activités de fabrication (complète ou partielle ou réalisant divers procédés de division ou de conditionnement) ou de distribution (ayant des activités de reconditionnement et de réétiquetage) de matières premières à usage pharmaceutique fabriquées en France ou dans l'Union Européenne, et déclaré à l'Afssaps ou bien déclaré ou autorisé auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne et détenteur d'un certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne au sens du chapitre 1.2.1.b) du présent guide,
- et disposant pour chaque contenant d'un système d'invulnérabilité,
- et disposant du certificat d'analyse défini au chapitre 1.2.4. du lot correspondant,

ces matières premières font l'objet d'une vérification de cohérence entre le contenant et le certificat d'analyse fournis.

Dans tous les autres cas de matières premières :

- émanant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés,
- ou émanant de distributeurs (n'ayant pas d'activité de reconditionnement et de réétiquetage), ou émanant d'un importateur de matières premières à usage pharmaceutique définis aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP déclarés à l'Afssaps ou bien déclarés ou autorisés auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne,
- ou ne disposant pas pour chaque contenant de système d'invulnérabilité,
- ou ne disposant pas du certificat d'analyse défini au chapitre 1.2.4. du lot correspondant,

ces matières premières font l'objet d'un prélèvement et d'un contrôle complet (cf. chapitre 1.2.4.).

Dans le cas des matières premières émanant d'autres fournisseurs que ceux cités aux deux paragraphes précédents, chaque contenant fait l'objet d'un prélèvement et d'un contrôle complet.

### **2.3.2.3. Echantillons pour échantillonnage**

Les entrées et les sorties d'échantillons de l'échantillonnage font l'objet d'un enregistrement (cf. annexe A § A.10. du présent guide) avec notification de leur utilisation en cas de sortie.

Les récipients contenant des échantillons portent une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date d'échantillonnage, la date limite d'utilisation et le numéro d'enregistrement dans l'échantillonnage.

Les échantillons de chaque lot de matières premières, sauf solvants, gaz et eau qui font par ailleurs l'objet de contrôles, sont conservés dans une échantillonnage, dans les conditions définies au chapitre 1.5.6.

Un échantillon de chaque lot de préparation terminée est conservé dans une échantillonnage dans les conditions prévues au chapitre 1.5.6.

Pour certaines préparations dont la conservation poserait des problèmes particuliers, d'autres conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons sont définies dans une procédure.

### **2.3.3. Analyses**

Les méthodes d'analyse sont validées (cf. chapitre 2.3.1. du présent guide).

Les résultats, datés et signés, des analyses sont conservés dans le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.1.) et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul est soigneusement vérifié.

Les enregistrements des analyses comprennent au moins les données suivantes :

- le nom du produit, le cas échéant, son dosage ;
- le numéro de lot et le nom du fournisseur ;
- les références aux spécifications correspondantes et aux procédures écrites de contrôle;
- les références des réactifs utilisés ;
- les résultats datés et signés des analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse externe ;
- les dates des contrôles ;
- l'identification des opérateurs ;
- une décision d'acceptation ou de refus datée et signée.

La préparation, l'étiquetage, la conservation et la périodicité de recontrôle des réactifs, des substances et matériaux de référence, des solutions titrées et des milieux de culture font l'objet de procédures écrites.

Les réactifs comportent une date limite de validité et/ou une date limite d'utilisation après ouverture du contenant.

Les produits ou solutions de réactifs préparés en vue d'un usage prolongé portent la date de leur préparation, l'identification de celui qui les a préparés et la date limite d'utilisation. Pour les réactifs instables et les milieux de culture, la date de péremption et les conditions particulières de conservation sont indiquées sur l'étiquette. De plus, pour les solutions titrées, la dernière date de titrage et le titre en cours sont indiqués.

### **2.3.4. Contrôles réalisés**

Les contrôles réalisés concernent notamment les matières premières (substances actives, excipients et adjuvants de préparation), les articles de conditionnement, les préparations terminées et la surveillance de l'environnement.

Dans la mesure du possible, les contrôles sont effectués par une personne différente de celle ayant préparé le produit.

Les contrôles dont les résultats font l'objet de comptes-rendus datés et signés, sont de différents types, notamment :

- des contrôles physico-chimiques pour les matières premières (en considérant sa source et ses conditions d'échantillonnage définies aux chapitres 1.2.1 et 2.3.2) et pour les préparations terminées soumises à échantillonnage (selon les conditions définies au chapitre 1.5.6.) ;
- des contrôles microbiologiques mentionnés par la pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire ;
- les contrôles mentionnés dans les monographies de la pharmacopée pour les matières premières (en considérant sa source et ses conditions d'échantillonnage définies aux chapitres 1.2.1 et 2.3.2) ;

- les contrôles galéniques mentionnés par la pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques des préparations terminées ;
- tout autre contrôle possible rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée, notamment la teneur en substance(s) active(s) ;
- le contrôle du conditionnement et de l'étiquetage de la préparation terminée;
- des mesures de radioactivité pour les médicaments radiopharmaceutiques ;
- des contrôles d'environnement (air, surfaces).

## Chapitre 3 - Gestion de la qualité et Documentation

### 3.1. Principes

**3.1.1. La documentation** est un outil de transmission et de conservation de l'information essentiel à la gestion de la qualité<sup>16</sup>. Tous les documents nécessaires pertinents et suffisants au processus de préparation sont à gérer de manière cohérente selon des procédures appropriées. Des écrits clairs, lisibles, utiles et exploitables dans le temps évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales. Les documents peuvent se présenter sur tout support autorisé (papier, informatique ou autre). Les données manuscrites sont obligatoirement limitées.

#### 3.1.2. Types de documentation concernés :

**3.1.2.1.** La documentation nécessaire pour valider la faisabilité de la préparation lorsque celle-ci est initialement demandée par un prescripteur<sup>17</sup> (ou prévue par le pharmacien lorsque la demande émane de plusieurs médecins).

Cette faisabilité est estimée en considérant pour chaque préparation :

- l'intérêt pharmaco-thérapeutique ;
- le bon usage de la préparation en termes d'objectif thérapeutique, d'ajustement thérapeutique, de meilleure acceptabilité, d'observance renforcée, de diminution des risques, de traçabilité de la prise ;
- le risque sanitaire vis-à-vis du patient ;
- la galénique et le contrôle en termes de réalisation technique (formulation, personnel, matériels, locaux) ;
- les textes en vigueur (interdictions, restrictions, substances vénéneuses, disponibilité de spécialités pharmaceutiques adaptées).

Cette évaluation de faisabilité réalisée conformément à une procédure écrite, fait l'objet d'un compte-rendu qui met notamment en évidence les points critiques éventuels de la réalisation de la préparation. Elle permet au pharmacien de justifier la décision de réalisation ou de non-réalisation de la préparation.

**3.1.2.2.** La documentation nécessaire au système de gestion de la qualité.

Le pharmacien dispose de procédures et instructions écrites, préétablies, relatives aux opérations et aux conditions générales de préparation et de contrôle et de documents spécifiques relatifs à la préparation et au contrôle de chaque lot. Les différents enregistrements réalisés au cours du processus de préparation et de contrôle permettent notamment de s'assurer de la conformité aux exigences spécifiées (fiches de préparation et de contrôle) et de l'efficacité du fonctionnement du système de gestion de la qualité et d'assurer la traçabilité d'un lot. Le dossier de lot regroupant les différents types d'enregistrements utiles est un élément essentiel à cette traçabilité.

**3.1.2.3.** La documentation permet, par exemple suite à un signalement de pharmacovigilance, le retrait éventuel de toutes les unités produites non utilisées.

**3.1.2.4.** La documentation recueillie et réalisée permet d'effectuer les déclarations des préparations hospitalières<sup>18</sup> à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) par les PUI.

<sup>16</sup> Pour les PUI, voir aussi : Chapitre « Gestion de la qualité » des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 200 1-BO 2 bis).

<sup>17</sup> Prescripteurs au sens de l'article R. 5132-6 du CSP : médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, directeurs de LABM, vétérinaires et autres prescripteurs autorisés dans les limites définies par les textes en vigueur (exemple : pédicures-podologues).

<sup>18</sup> Déclarations prévues à l'article L. 5121-1 du CSP, arrêté du 29/12/03 publié au Journal Officiel du 24/01/04.

3.1.2.5. La documentation est gérée par une procédure de maîtrise des documents (cf. annexe A du présent guide).

3.1.2.6. Les procédures générales décrivent les différents processus liés aux opérations de préparation et de contrôle, en particulier : le nettoyage, l'habillage, le contrôle de l'environnement, la réception des matières premières et articles de conditionnement, l'échantillonnage, l'analyse des prescriptions, l'étiquetage, la faisabilité de la préparation.

3.1.2.7. Les spécifications (cf. annexe A) décrivent en détail les exigences auxquelles répondent les produits utilisés (matières premières et articles de conditionnement) au cours de l'acte de préparation et pour la préparation terminée. La formule fait partie des spécifications des préparations terminées et indique toutes les matières premières et les quantités utilisées. Les spécifications sont à réévaluer périodiquement et à mettre à jour au vu du dernier état des connaissances et leurs modifications sont à tracer.

3.1.2.8. Des instructions de préparation, de conditionnement et de contrôle existent pour chaque préparation (cf. annexe A § A.6. et A.7.).

3.1.2.9. Des instructions de qualification, d'utilisation et de maintenance existent pour les appareillages, les équipements et les installations nécessaires aux préparations et aux contrôles.

3.1.2.10. Les enregistrements assurent la traçabilité de chaque lot de préparation, y compris sa délivrance et son expédition le cas échéant. Les enregistrements sont effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la réalisation et le contrôle des préparations puissent être tracées et reconstituées. Les enregistrements permettent un suivi des actions correctives éventuelles et l'amélioration du système de gestion de la qualité.

3.1.2.11. Le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.) contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières et aux articles de conditionnement mis en oeuvre, à la préparation quelle qu'elle soit, à son étiquetage, à son contrôle (y compris en cas de sous-traitance), à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies, aux rappels éventuels et à sa destruction éventuelle et aux raisons de celle-ci.

## **3.2. Systèmes informatisés**

3.2.1. L'utilisation de systèmes informatisés dans le processus de préparation et de contrôle permet de respecter les différents principes figurant dans ce guide.

3.2.2. Une compétence appropriée est disponible pour fournir toute assistance dans le domaine de la conception, de l'installation, de la validation, du fonctionnement et de la maintenance des systèmes informatisés. L'utilisateur prend toutes les mesures qui peuvent raisonnablement être requises pour s'assurer que le système informatisé a été produit conformément au système qualité de la pharmacie et/ou de l'établissement. La configuration du système est documentée ainsi que chacune de ses modifications.

3.2.3. L'établissement d'un cahier des charges et la qualification du système informatisé se font en collaboration étroite entre le pharmacien et le prestataire informatique (interne ou externe à la structure). Le responsable de la pharmacie, ou l'établissement dont il dépend, conclut un contrat avec l'organisme chargé de l'assistance et de la maintenance du système informatisé.

3.2.4. Les données peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique, selon une procédure décrivant les différents processus du traitement électronique de ces données. Seules les personnes autorisées peuvent entrer ou modifier des données informatiques et les changements ou suppressions sont relevés avec le nom de l'auteur de la modification et sa date. L'accès est protégé par des mots de passe ou d'autres moyens et la saisie des données critiques est vérifiée indépendamment.

3.2.5. Archivage : les dossiers de lot des préparations conservés par un système informatisé sont protégés contre toute perte ou altération de données. Les données que comportent ce système ne font l'objet d'aucune modification après validation de leur enregistrement. Ces données figurent sur un support garantissant leur confidentialité, leur pérennité et leur intégrité. Leur duplication est obligatoire et est à assurer sur deux supports distincts, le premier servant à la consultation habituelle et le second étant gardé en réserve sur un support de stockage ineffaçable. Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer et éditer à l'en-tête de la pharmacie les données dans les meilleurs délais et de façon lisible. Une procédure décrivant les conditions d'archivage est à mettre en place.

### 3.3. Maîtrise des documents

#### 3.3.1. Création et modification

Les documents :

- sont créés, modifiés, diffusés selon un processus maîtrisé, par un pharmacien en charge de l'assurance de la qualité ;
- sont vérifiés, approuvés, indexés, datés et signés par les personnes compétentes et autorisées ;
- font l'objet d'une liste de référence indiquant la version en vigueur ;
- sont connus et compris des utilisateurs ;
- sont tenus à jour et accessibles à ceux qui en ont besoin, tout en respectant le secret professionnel ;
- sont retirés de tous les points de diffusion et d'utilisation dès qu'ils ne sont plus valables, pour être archivés selon la réglementation.

Ils sont gérés par une procédure de maîtrise des documents qui prévoit leurs conditions de création, de modification, de gestion, de diffusion et d'archivage.

La procédure de maîtrise des documents permet de s'assurer que, lors de leur création ou de leur modification, les documents :

- sont conçus de manière homogène ;
- portent un titre ou un objet définissant leur domaine d'application ;
- ont une origine identifiable (structure et auteurs) ;
- sont indexés et comportent des indices de révision identifiant les versions ;
- comportent la mention des textes en vigueur et documents de référence, le cas échéant.

#### 3.3.2. Gestion et diffusion

La procédure de maîtrise des documents décrit également :

- les modalités de diffusion des documents afin qu'ils soient connus, compris et accessibles, tout en assurant le respect du secret professionnel ;
- le nombre de copies diffusées ainsi que leur localisation, leurs destinataires ;
- le mode d'identification, de conservation, de localisation et de classement des originaux ;
- le processus de retrait des documents périmés ;
- un répertoire des procédures et modes opératoires en vigueur, tenu à jour par le pharmacien en charge de l'assurance qualité.

### 3.4. Documents nécessaires

**3.4.1. Documents nécessaires à la validation de la faisabilité des préparations** Les critères de faisabilité de réalisation d'une préparation sont multiples et correspondent à des préoccupations réglementaires, scientifiques et techniques (cf. Chapitre 3.1.2.1. du présent guide).

S'il s'agit de médicaments expérimentaux, les principes énoncés sont également applicables à partir des éléments de faisabilité fournis par le promoteur.

Afin de pouvoir obtenir les informations les plus correctes possibles et de permettre l'analyse de cette faisabilité, la pharmacie dispose et/ou a accès à des sources documentaires appropriées et actualisées.

**3.4.1.1. Données pharmaceutiques relatives aux matières premières :** substance(s) active(s), excipient(s), adjuvant(s) de préparation

Ces données répondent aux spécifications des matières premières indiquées en annexe A § A.2.

**3.4.1.2. Données toxicologiques et cliniques**

Une recherche bibliographique appropriée permet de connaître les données toxicologiques et cliniques relatives au(x) substance(s) active(s) et excipients de la préparation.

La pertinence de la préparation est évaluée en terme de bénéfice / risque thérapeutique à partir des données bibliographiques en lien bien sûr avec le prescripteur qui peut être amené à motiver sa demande.

L'utilisation de la préparation est définie avec les prescripteurs, notamment pour les éléments suivants :

- l'indication thérapeutique ;
- les profils des patients (nourrissons, enfants, personnes âgées...) ;
- la posologie ;
- la voie d'administration.

Les situations difficiles ou inacceptables d'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnées sont prises en compte (cf. annexe B).

L'ensemble de ces données fait partie du document "Spécifications des préparations terminées".

### **3.4.2. Procédures et instructions générales**

#### ***3.4.2.1. Réception des matières premières et articles de conditionnement***

Le processus de réception de chaque matière première ou article de conditionnement fait l'objet d'une procédure et chaque livraison est enregistrée (cf. annexe A § A.1.).

L'étiquetage interne, la mise en quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits font également l'objet de procédures.

#### ***3.4.2.2. Opérations de préparation et de conditionnement***

Les actes de préparation sont effectués selon des procédures ou modes opératoires écrits validés.

Des instructions de conditionnement sont également rédigées et dûment approuvées pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement.

Les modes opératoires de préparation et de conditionnement peuvent être regroupés en un seul document.

Leur contenu est précisé à l'annexe A (§ A.6. et A.7. du présent guide).

#### ***3.4.2.3. Etiquetage des préparations terminées***

Des procédures sont établies pour l'étiquetage des préparations terminées, en conformité avec la réglementation en vigueur (cf. annexe A § A.5. du présent guide).

La préparation terminée, jusqu'à la libération, est identifiée et est placée dans une zone de quarantaine.

Dans le cas où la surface disponible sur l'étiquette se révèle insuffisante, des indications écrites sur l'utilisation et la conservation de la préparation terminée accompagnent la dispensation.

Pour les préparations réalisées dans le cadre de la recherche biomédicale<sup>19</sup>, l'étiquetage est conforme à l'article R. 5121-16 du CSP.

#### ***3.4.2.4. Echantillonnage et échantillothèque***

Des procédures d'échantillonnage (matières premières, articles de conditionnement, préparation terminée) sont établies ; elles comportent des indications sur la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever des échantillons, les méthodes et le matériel à utiliser, les quantités à prélever, toute précaution de manipulation pour la sécurité des personnes et toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité.

Une procédure de gestion de l'échantillothèque est établie selon les dispositions du chapitre 1.5.6. et de l'annexe A §A.10 du présent guide.

#### ***3.4.2.5. Contrôle***

Des procédures sont établies pour le contrôle des produits (matières premières, articles de conditionnement et préparations terminées), détaillant les méthodes, les spécifications et l'appareillage à utiliser. Les contrôles effectués sont enregistrés (cf. chapitre 2.3. du présent guide).

Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles répondent l'ensemble des produits utilisés au cours de l'acte de la préparation et la préparation terminée.

<sup>19</sup> cf. article L. 5126-11 du CSP

Le contenu des spécifications des matières premières et des articles de conditionnement et celui des spécifications des préparations terminées sont décrits à l'annexe A § A.2. et A.3.

#### **3.4.2.6. Libération des produits**

Des procédures pour la libération (acceptation ou refus) des produits (matières premières, articles de conditionnement et préparations terminées, en fonction de la taille des lots préparés) sont validées par le pharmacien réalisant les préparations. Il est précisé que le relevé des anomalies figure dans le dossier de lot de la préparation et permet au pharmacien de préconiser des solutions pour le traitement de l'anomalie ou de la déviation détectée.

#### **3.4.2.7. Enregistrement à l'ordonnancier**

L'ensemble des dispensations de préparations terminées fait l'objet d'une transcription sur un livre-registre ou d'un enregistrement par tout système approprié (ordonnancier) conformément à la réglementation en vigueur (articles R. 5125-45 et R. 5132-10 du CSP).

Cet ordonnancier peut être sur un support papier ou un support informatique, dans le respect des conditions définies au chapitre 3.2. Ces enregistrements chronologiques comportent notamment un numéro d'ordre chronologique, le nom de la préparation, la composition qualitative et quantitative complète de la préparation avec indication du numéro de lot de la préparation, le nombre d'unités délivrées, l'identification de la personne ayant réalisé la préparation, le nom et l'adresse du prescripteur (et, le cas échéant, le nom de l'établissement et du service de soins), les nom et prénom et adresse du patient, et la date à laquelle le médicament a été délivré.

#### **3.4.2.8. Environnement**

Des procédures sont établies, autant que de besoin, pour :

- l'accès aux locaux de préparation ;
- l'entretien des locaux, leur nettoyage et leur désinfection ;
- la gestion des déchets liés aux préparations ;
- la surveillance de l'environnement (qualité de l'air, de l'eau, état des surfaces...).

#### **3.4.2.9. Personnels**

Des procédures sont établies pour la formation, l'habillage et l'hygiène des personnels.

#### **3.4.2.10. Matériels, équipements et zones critiques**

Des procédures et instructions sont établies, autant que de besoin, pour l'utilisation des appareillages et des équipements, leur entretien, leur étalonnage et leur maintenance.

Des procédures sont établies pour les opérations de qualification des appareillages et des équipements dont les résultats font partie intégrante de la validation des procédés de préparation et de contrôle.

Les appareillages, les équipements et zones critiques (ex. : hottes à flux laminaire, isolateurs, balances, dispositifs de traitement d'eau et d'air, etc.) sont accompagnés d'un "cahier de suivi" (archivage selon durée de vie : cf. chapitre 3.5.) mentionnant, selon les cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de maintenance avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations et la société en cas d'intervention extérieure.

#### **3.4.2.11. Gestion des anomalies, des retours, des réclamations et des rappels de lots**

Dans le cadre de cette gestion évoquée au chapitre 4 du présent guide, une fiche d'amélioration de la qualité ou un document similaire permet de notifier les incidents ou accidents liés aux préparations, à leur réalisation et à leur dispensation. Sur ce document figurent des solutions préconisées pour le traitement de la non conformité constatée et le délai prévu pour la mise en oeuvre d'un plan d'action.

Les responsabilités de l'examen et du traitement de l'incident ou l'accident sont définies. Toute préparation définie comme non conforme est détruite selon une procédure validée et écrite.

Comme pour tout médicament, une procédure de rappel de lots permet de rapatrier à la pharmacie toute préparation, dans les meilleurs délais.



### 3.4.3. Dossier de lot de la préparation

Un dossier de lot est constitué pour chaque lot préparé. Il est fondé sur les éléments correspondants des spécifications de la préparation terminée (cf. annexe A § A.3. du présent guide) et des modes opératoires de préparation. L'élaboration de ce dossier se fait avec le souci d'éviter toute erreur de transcription. Le dossier porte le numéro du lot préparé.

Le dossier de lot de la préparation est un élément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de la traçabilité de la préparation. Il contient toutes les informations et documents utiles relatifs à la préparation (cf. annexe A § A.9. du présent guide).

Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles répondent l'ensemble des produits utilisés au cours de l'acte de préparation et la préparation terminée. Le contenu des spécifications des matières premières et des articles de conditionnement et celui des spécifications des préparations terminées sont décrites à l'annexe A § A. 2. et A.3.

### 3.5. Archivage des documents

L'archivage des documents est conforme aux textes en vigueur et est décrit dans une procédure. L'archivage par un système informatisé répond aux dispositions définies au chapitre 3.2.5. du présent guide.

En fonction de la réglementation<sup>20 21 22</sup>, les durées minimales d'archivage des documents à la pharmacie sont décrites dans le tableau figurant ci-après.

#### Durée d'archivage des documents :

| Désignation                                                                                                                                       | Durée minimale de conservation                                                                                 | Observations                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ordonnancier<br>(Enregistrement des dispensations)                                                                                                | 10 ans                                                                                                         | Art. R. 5125-45 et R. 5132-10 du CSP                                                      |
| Dossier de lot<br>Fiche de préparation et de contrôle <sup>23</sup>                                                                               | 1 an au moins après la date de péremption du lot concerné                                                      |                                                                                           |
| Documents relatifs à chaque lot de médicaments expérimentaux, ainsi que pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales | 5 ans après la fin de l'essai ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé | Art. R.5124-57-6 du CSP<br>Décision AFSSAPS relative aux bonnes pratiques de fabrication. |
| Enregistrements relatifs à la qualité <sup>24</sup><br>Cahiers de suivi des appareillages, des équipements et installations                       | Selon règlement interne à l'établissement<br>Selon durée de vie                                                |                                                                                           |
| Cahiers de laboratoire de contrôles                                                                                                               | 5 ans après la date de libération du lot                                                                       |                                                                                           |

<sup>20</sup> Arrêté du 11 mars 1968 portant règlement des archives hospitalières (J.O. du 25 octobre 1968)

<sup>21</sup> Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé

<sup>22</sup> Articles R. 5125-45 et R. 5132-10 du CSP

<sup>23</sup> Les dossiers de préparation, de contrôle sont conservés à la pharmacie pendant la durée prévue (1 an au moins après la date de péremption du lot concerné) puis, pour les PUI, devraient être versés aux archives de l'hôpital afin d'atteindre au total les vingt années d'archivage conformes aux dispositions de l'arrêté du 11 mars 1968 (Série R = états des préparations pharmaceutiques).

<sup>24</sup> Les enregistrements relatifs à la qualité sont tenus à jour, afin de démontrer que la qualité requise est obtenue et que le système fonctionne efficacement. Tous ces documents sont lisibles et identifiables. Ils sont archivés et conservés de façon à ce qu'ils puissent être retrouvés rapidement. Leur durée de conservation est établie et enregistrée.

## Chapitre 4 - Gestion des anomalies, retours, réclamations et rappels de lots

### 4.1. Gestion des anomalies

L'évaluation de la préparation comporte un examen et une revue critique des documents de préparation, ainsi qu'une estimation concernant les anomalies par rapport aux procédures établies.

Le relevé des anomalies figure dans le dossier de lot de préparation (cf. chapitre 3.4.3. du présent guide) et permet au pharmacien de préconiser des solutions pour le traitement de la déviation constatée.

### 4.2. Préparations retournées

Les préparations retournées à la pharmacie sont inventoriées et sont détruites conformément à la réglementation en vigueur.

La destruction des préparations, par des organismes habilités selon les textes en vigueur relatifs à l'élimination des déchets, fait l'objet d'un rapport de suivi de cette opération, conservé dans le dossier de lot. En attendant leur destruction, elles doivent être identifiées comme telles et conservées dans un endroit dédié.

Pour la destruction des médicaments expérimentaux, il est nécessaire de tenir compte des dispositions spécifiques (cf. chapitre 8.1.12. et 14.).

### 4.3. Réclamations – Rappel des préparations

Le pharmacien s'assure de la mise en oeuvre d'un système permettant l'enregistrement, le traitement des réclamations et, si nécessaire, le rappel des préparations concernées.

Des procédures documentées décrivent ces opérations qui sont à effectuer rapidement et rigoureusement.

Les réclamations concernant les préparations délivrées sont examinées, les causes des défauts de préparation sont recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne la préparation défectueuse elle-même, mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

L'ensemble des analyses et des mesures prises est enregistré et conservé dans le dossier de lot.

Si le contrôle de la préparation incriminée révèle une non-conformité, une analyse d'autres lots peut s'avérer nécessaire.

Le pharmacien met en oeuvre un plan d'action (actions correctives et délai de mise en oeuvre, modification des procédures) afin d'éviter que le problème constaté se reproduise.

Le rappel de toutes les préparations incriminées est réalisé, notamment en informant les donneur d'ordre, grâce aux données présentes dans le dossier de lot de la préparation dans lequel figurent les copies des prescriptions ou tout autre élément permettant d'en assurer la traçabilité (cf. chapitre 3.4.3. du présent guide).

Toutes les préparations rappelées sont identifiées en tant que telles et stockées dans un endroit séparé et sécurisé en attendant la décision de destruction par le pharmacien. Un rapport détaillé des opérations de rappel dont un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées est rédigé et conservé dans le dossier de lot.

### 4.4. Effets indésirables

Au cas où les préparations sont responsables d'effets inattendus, indésirables ou néfastes, le pharmacien rappelle les préparations en question (cf. Chapitre 4.4.2. du présent guide) et les conserve à des fins éventuelles d'expertise.

Il remplit une déclaration d'effet indésirable qu'il adresse au centre régional de pharmacovigilance de sa région.

## Chapitre 5 - Conditions de sous-traitance des préparations, des contrôles et du transport

### 5.1. Dispositions générales

La sous-traitance des préparations, du contrôle et des transports s'effectue dans le cadre contractuel dans le respect des textes en vigueur<sup>25</sup> et des présentes bonnes pratiques.

Dans le cadre de cette sous-traitance, afin d'éviter tout risque d'erreur, les commandes sont à effectuer par des moyens écrits (courrier, télécopie, message électronique...) dans lesquels le donneur d'ordre et le destinataire sont identifiés.

En cas de sous-traitance, un contrat de sous-traitance, signé par chacun des représentants des parties concernées, précise pour les préparations ou les contrôles réalisés, ou les modalités de transport mises en place, les rôles de l'établissement prestataire et celui de l'établissement ou de la structure bénéficiaire.

Ce contrat comporte une annexe technique précisant notamment :

- pour les préparations réalisées : les formes pharmaceutiques réalisées par le sous-traitant, les délais de réalisation incluant éventuellement la libération des lots, l'identification de l'établissement effectuant la libération des lots (cf. chapitre 1.5.4.), les conditions et délais de conservation ;
- pour les contrôles réalisés : les délais de réalisation, l'émission d'un certificat d'analyse daté et signé du responsable à l'en-tête de l'établissement réalisant les contrôles ;
- pour les modalités de transport : délai maximal d'acheminement, conditions particulières et délais de conservation, nom et adresse du prestataire réalisant le transport.

Les procédures et instructions relatives à toutes les étapes de préparation, de contrôles et de transport sont rédigées, connues et approuvées par les co-contractants.

Le co-contractant ou son représentant bénéficiaire a accès à l'ensemble du système documentaire de l'établissement prestataire. Le pharmacien veille à ce que son prestataire dispose d'un système d'assurance de la qualité permettant de lui garantir que les présentes bonnes pratiques sont respectées. Le prestataire fournit au pharmacien bénéficiaire la garantie qu'il a mis en place un tel système d'assurance de la qualité.

### 5.2. Sous-traitance des préparations

La sous-traitance d'une préparation n'est envisageable que pour la totalité des opérations de préparation, y compris le conditionnement primaire.

Toute réalisation ou délivrance par un pharmacien d'une préparation magistrale fait immédiatement l'objet d'une transcription sur un livre registre ou d'un enregistrement par tout système approprié, dans les conditions définies à l'article R. 5125-45 du CSP. En particulier, l'identification de la personne ou du nom de la pharmacie sous-traitante ayant réalisé la préparation doit pouvoir être retrouvée.

Dans l'attente de l'adoption des règles relatives à l'étiquetage des préparations mentionnées à l'article L. 5121-20 3° du CSP, il est fortement recommandé que l'étiquetage des préparations terminées comporte les mentions prévues à l'annexe A § A.5. et qu'en cas de sous-traitance d'une préparation, le prestataire mette en place un étiquetage comportant le numéro de lot de la préparation réalisée et les mêmes mentions, à l'exception du numéro d'ordonnancier défini et apposé sur l'étiquette de la pharmacie dispensatrice.

### 5.3. Sous-traitance des contrôles

Le recours à la sous-traitance des contrôles est notamment justifié par l'insuffisance en certains équipements nécessaires à la réalisation de contrôles peu fréquents et/ou requérant une compétence particulière.

En cas de sous-traitance en totalité des contrôles des matières premières et des préparations terminées, le pharmacien donneur d'ordre fournit au pharmacien prestataire la totalité des éléments en sa possession concernant la formule et les conditions de préparation.

<sup>25</sup> cf. Articles L. 5121-1, L. 5126-2 et R.5126-10 du CSP

En cas de sous-traitance partielle des contrôles des matières premières, le pharmacien donneur d'ordre fournit au pharmacien prestataire un échantillon de chaque contenant de matière première accompagné du certificat d'analyse correspondant du fournisseur, ainsi que les résultats des contrôles numériques et qualitatifs qu'il a lui-même réalisés, avec leurs spécifications, les méthodes d'analyses utilisées et une conclusion.

En cas de sous-traitance partielle des contrôles des préparations terminées, le pharmacien donneur d'ordre fournit au pharmacien prestataire un échantillon représentatif de la préparation.

Le prestataire émet un certificat d'analyse comportant les résultats des contrôles numériques et qualitatifs réalisés avec leurs spécifications, ainsi que les méthodes d'analyses utilisées ; une conclusion sur la conformité ou la non-conformité, au regard des analyses réalisées est à mentionner sur le certificat d'analyse correspondant au lot contrôlé, daté et signé par le responsable.

Bien que certains contrôles puissent être sous-traités, le pharmacien demeure responsable in fine de la qualité de la matière première qu'il met en oeuvre lors de la réalisation de la préparation et ce, au vu notamment des résultats des contrôles fournis par le sous-traitant.

Cette responsabilité repose notamment :

- sur l'agrément des fournisseurs, l'examen des bulletins d'analyse et les conclusions sur la conformité des résultats au regard des spécifications ;
- dans le cas de sous-traitance d'une partie des contrôles, sur le respect des dispositions prévues dans le contrat de sous-traitance et dans le chapitre relatif à la sous-traitance des analyses du présent document et sur la base des textes réglementaires.

#### **5.4. Sous-traitance des transports**

Toute préparation terminée destinée à être transportée est pourvue d'un emballage adéquat suffisamment solide pour exclure toute altération du contenu et permettre en toute sécurité les manipulations nécessaires, liées à l'acheminement des préparations en-dehors de l'officine ou de la pharmacie à usage intérieur. Lorsqu'elles sont requises, les conditions particulières de conservation (sensibilité à la chaleur ou au froid, durée) sont à respecter.

Le transport des préparations terminées se fait dans des conteneurs ou des paquets clos, de préférence fermés à clef ou disposant d'un système de fermeture assurant la même sécurité et comportant les noms et adresses de l'expéditeur et du destinataire.

## Partie II : Lignes directrices particulières communes aux officines de pharmacie et aux pharmacies à usage intérieur

### Chapitre 6 - Préparations de médicaments stériles

#### 6.1. Principes

6.1.1. L'ensemble des dispositions générales relatives à la préparation, au contrôle et à la documentation est applicable aux préparations stériles, ainsi que les dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre.

6.1.2. La préparation des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène.

Outre les moyens adaptés en locaux et matériels, la qualité dépend de la mise en place d'un système de gestion de la qualité comprenant notamment des procédures et instructions tant sur les méthodes de préparation que sur la qualification et la maintenance des appareils et des installations. La formation des personnels impliqués et son évaluation régulière sont organisées. La garantie de la stérilité et des autres aspects qualitatifs des médicaments ne dépend pas uniquement de contrôles réalisés en fin de fabrication ou sur les préparations terminées, mais également de la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, de la validation et la maîtrise des procédés de préparation et des contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement, ainsi que de la qualification du personnel.

#### 6.2. Procédés de préparation

##### 6.2.1. Matières Premières :

Les matières premières utilisées pour la préparation des médicaments stériles sont soit des matières premières à usage pharmaceutique soit des spécialités pharmaceutiques stériles (cf. chapitre 1.2. du présent guide). Les matières premières utilisées répondent aux spécifications de la pharmacopée concernant notamment la contamination microbiologique initiale et les endotoxines bactériennes.

##### 6.2.2. Procédés :

Il existe trois principaux procédés de préparation :

- la stérilisation terminale ;
- la filtration stérilisante ;
- la préparation aseptique.

##### 6.2.2.1. Stérilisation terminale :

Lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur humide est la méthode de choix, sauf justification.

La préparation, en particulier sa ou ses substance(s) active(s), présente des caractéristiques physico-chimiques lui permettant d'être stérilisée. Les conditions de stérilisation font l'objet d'une validation appropriée. Les paramètres de chaque cycle de stérilisation font l'objet d'un enregistrement.

La préparation terminée est présentée dans un conditionnement d'une qualité répondant aux exigences de la pharmacopée pour les produits stériles.

Des mesures sont prises afin d'éviter la présence d'endotoxines bactériennes dans les contenants intermédiaires utilisés lors de la préparation et dans le contenant final.

##### 6.2.2.2. Filtration stérilisante

Certains principes actifs ou matières premières qui ne peuvent pas faire l'objet d'une stérilisation terminale peuvent être traités par filtration, avec un type de filtre reconnu satisfaisant, en conformité avec les exigences de la pharmacopée.

Le procédé et l'environnement de fabrication sont choisis de façon à limiter les risques de contamination microbienne ; ils font régulièrement l'objet de contrôles appropriés.

L'équipement, les récipients, les fermetures et les fluides en contact avec la solution, et si possible, les composants de la préparation sont soumis à un procédé de stérilisation approprié.

La filtration est à effectuer aussi près que possible du point de remplissage. Les opérations qui suivent la filtration stérilisante sont réalisées dans des conditions aseptiques.

autre type de filtre possédant des propriétés de rétention bactérienne équivalentes. La nature du filtre stérilisant est précisée. La conformité de chaque lot de filtre est garantie par un certificat du fournisseur.

Il convient de tenir compte de la contamination microbienne (biocharge) avant filtration.

Du fait des risques supplémentaires que comporte la filtration, par rapport aux autres méthodes de stérilisation, il peut être recommandé de procéder à une pré-filtration sur un filtre antibactérien dans les cas où il est impossible de limiter la contamination microbienne par d'autres moyens. L'intégrité des filtres est à vérifier après usage, quand la conception du filtre le permet.

Toute anomalie observée durant le processus de filtration est enregistrée et examinée.

### **6.2.2.3. Préparation aseptique**

La préparation aseptique concerne toutes les préparations pour lesquelles la stérilisation dans le conditionnement final est impossible.

L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant des matériels de préparation stérilisés selon les méthodes décrites à la pharmacopée.

Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne, c'est-à-dire dans une zone à atmosphère contrôlée telle que définie au chapitre 6.5.

#### **6.2.2.3.1. Préparation aseptique en système clos**

Définition du système clos : "Procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement."

Sauf en cas d'un risque toxique (cf. chapitre 7 "Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses du présent guide), il peut être admis que le prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule dans un environnement de classe A (cf. Chapitre 6.4.1.) peut être considéré comme un transfert en système clos si celui-ci est immédiat. Cependant l'utilisation de flacons avec un bouchon en élastomère percutable quand ceux-ci existent doit être préférée.

La préparation est exclusivement réalisée avec du matériel stérile et non réutilisable (par exemple seringues, aiguilles, système de transfert, système de filtration, contenant final) et avec des matières premières stériles.

Les matières premières utilisées sont principalement des spécialités pharmaceutiques autorisées en France. Elles sont présentées sous forme de poudre ou de lyophilisat à reconstituer, de solution, de suspension ou d'émulsion.

Les préparations terminées sont des solutions stériles ou des systèmes dispersés stériles issus d'une ou plusieurs des opérations (transfert, dissolution, dilution) en système clos et présentées dans un contenant stérile adapté à l'administration.

Lorsqu'elle est envisageable, la préparation aseptique en système clos est la méthode de choix.

#### **6.2.2.3.2. Préparation aseptique en système ouvert**

La préparation aseptique est considérée en système ouvert dès lors qu'une des étapes de préparation n'est pas réalisée en système clos selon la définition donnée dans le présent document.

Une attention particulière est portée sur les contenants intermédiaires, concernant leur qualité microbiologique et la présence éventuelle d'endotoxines bactériennes.

### 6.3. Niveaux de risques

Deux types de risques sont individualisés :

- le risque pour la préparation et pour le patient (risque de contamination microbiologique) ;
- le risque pour le manipulateur et pour l'environnement (principes actifs toxiques, notamment médicaments cytotoxiques, antiviraux, radiopharmaceutiques et médicaments contenant tout ou partie des Organismes Génétiquement Modifiés).

Pour chacun de ces deux risques, il est possible d'individualiser des niveaux qui conditionnent le choix de l'équipement et de l'environnement.

#### 6.3.1. Risque de contamination microbiologique

##### 6.3.1.1. Procédés par filtration stérilisante et préparation aseptique

Deux niveaux de risque sont définis :

###### 6.3.1.1.1. Risque « faible » de contamination microbiologique

Si la préparation est réalisée en système clos, avec du matériel stérile et non réutilisable (seringues, aiguilles, système de filtration, contenant final) et avec des matières premières stériles, le risque de contamination microbiologique est considéré comme faible.

###### 6.3.1.1.2. Risque « élevé » de contamination microbiologique

Si au moins une des étapes de la préparation est réalisée en système ouvert, le risque de contamination est considéré comme élevé.

###### 6.3.1.1.3. Risque inhabituel pour les préparations avec stérilisation terminale

Un risque inhabituel de contamination microbiologique du produit est dû, par exemple, au fait que le produit constitue un milieu favorable à la croissance des micro-organismes, ou qu'il ne peut être filtré avant remplissage, ou que le procédé de préparation entraîne une période d'attente avant la stérilisation.

##### 6.3.1.2. Risque pour le personnel et pour l'environnement

Trois niveaux de risques sont individualisés en fonction de la présentation et des manipulations réalisées sur les produits à risque (cf. chapitre 7.5. "Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses" du présent guide).

### 6.4. Locaux et équipements

#### 6.4.1. Définition des zones d'atmosphère contrôlée

Les zones d'atmosphère contrôlée sont constituées de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologique et particulaire sont maîtrisées.

Les préparations stériles sont réalisées dans des zones d'atmosphère contrôlée qui sont classées selon leur niveau de contamination. Chaque opération de préparation requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des matières premières et des préparations terminées.

Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air au « repos ». On entend par « au repos », la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste. On entend par « en activité », la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes.

Aux fins de préparation de médicaments stériles, 4 classes de zones d'atmosphère contrôlée sont distinguées :

Le tableau 1 donne les caractéristiques particulières de ces différentes zones « au repos » et « en activité ».

**Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée**

|        | Au repos                                                                                      |        | En activité |            |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|------------|
| Classe | Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> ,<br>de taille égale ou supérieure à |        |             |            |
|        |                                                                                               |        |             |            |
| A      | 3520                                                                                          | 20     | 3520        | 20         |
| B      | 3520                                                                                          | 29     | 352 000     | 2900       |
| C      | 352 000                                                                                       | 2900   | 3 520 000   | 29 000     |
| D      | 3 520 000                                                                                     | 29 000 | Non défini  | Non défini |

Les indications données concernant le nombre maximal de particules au repos correspondent approximativement aux classifications de l'ISO :

- classe A : ISO 4.8
- classe B : ISO 5
- classe C : ISO 7 (au repos) et ISO 8 (en activité),
- classe D : ISO 8

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « au repos » sont à respecter en l'absence de personnel, à l'arrêt de la fabrication après un temps d'épuration dépendant des caractéristiques de l'installation.

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « en activité », pour la classe A, sont maintenues dans l'environnement immédiat de la préparation et/ou de son récipient lorsque ceux-ci sont en contact direct avec l'environnement (système ouvert).

En activité, il peut être admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité au niveau requis de contamination particulière, lors de manipulation de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) générant des particules ou des gouttelettes.

Les opérations aseptiques sont fréquemment surveillées par des méthodes utilisant des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des contrôles de surface (prélevés au moyen de géloses contact et/ou d'écouvillons). Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones. Les surfaces sont contrôlées selon une périodicité définie. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en-dehors des phases de préparation, par exemple après les opérations de validation, de maintenance, de nettoyage ou de désinfection.

Les recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité**

|        | Limites recommandées de contamination microbiologique (a) |                                                        |                                                      |                                           |
|--------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| CLASSE | Echantillon d'air<br>ufc/m3                               | Boîtes de Pétri<br>(diamètre 90 mm)<br>ufc/4heures (b) | Géloses de contact<br>(diamètre 55 mm)<br>ufc/plaque | Empreintes de gant<br>(5 doigts) ufc/gant |
| A      | 1                                                         | <1                                                     | <1                                                   | <1                                        |
| B      | 10                                                        | 5                                                      | 5                                                    | 5                                         |
| C      | 100                                                       | 50                                                     | 25                                                   | -                                         |
| D      | 200                                                       | 100                                                    | 50                                                   | -                                         |

*a) il s'agit de valeurs moyennes*

*b) certaines boîtes de pétri peuvent être exposées pendant moins de 4 heures*



Au repos, les zones sont soumises à une surveillance régulière afin de contrôler la qualité particulaire correspondant aux différentes classes.

Les zones sont soumises à une surveillance microbiologique « en activité » afin de détecter un niveau inhabituel de contamination.

Des seuils d'alerte et d'action appropriés sont définis pour les résultats de la surveillance particulaire et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures imposent des mesures correctives.

Les résultats de la surveillance sont pris en compte lors de la libération des préparations terminées.

#### **6.4.2. Zone d'atmosphère contrôlée équipée d'un flux d'air laminaire**

Cette zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux dont le renouvellement d'air associé à un système de filtration haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) permet de répondre aux classes d'empoussièrement définies dans le chapitre 6.4.1.

Les locaux sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur. Les écarts de pression entre locaux adjacents relevant de classes différentes sont de 10 à 15 Pascals et sont surveillés. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'un indicateur de gradient de pression et ce gradient de pression est régulièrement relevé ou consigné de toute autre manière et si possible relié à un système d'alarme.

Une gradation de la qualité particulaire et microbiologique est respectée entre les différents locaux afin que la zone de préparation située sous un flux d'air laminaire présente les qualités particulaire et microbiologique les plus élevées (classe A). Une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et un balayage efficace de la zone sont maintenus.

L'entrée dans ces zones se fait par des sas réservés au matériel, aux matières premières et/ou au personnel. Les zones d'atmosphère contrôlée sont maintenues à un niveau de propreté approprié et sont alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis. Pour atteindre les classes B, C et D, le nombre de renouvellement d'air est adapté à la taille du local ainsi qu'aux équipements et effectifs qui y sont présents. Le système du traitement d'air est muni de filtres appropriés, tel que des filtres HEPA pour les classes A, B et C, et conçu pour que la totalité des effluents gazeux soient rejetés à l'extérieur de la pièce à distance de présence humaine et doivent protéger les opérateurs et l'environnement.

Les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs.

Les différentes portes d'un sas ne peuvent pas être ouvertes en même temps.

Pendant la préparation, une alimentation en air filtré maintient une pression positive en toutes circonstances. Tout dysfonctionnement du système de traitement d'air est détecté et signalé par une alarme.

Le schéma aéraulique n'augmente pas le risque de contamination ; il convient, par exemple, d'éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour la préparation.

Le schéma aéraulique devra tenir compte également du risque pour le manipulateur et pour l'environnement.

Une surveillance en routine des zones d'atmosphère contrôlée est effectuée et comprend des essais de laminarité, de vitesse, de débit et d'intégrité des filtres.

#### **6.4.3. Isolateur**

##### **6.4.3.1. Définition**

L'isolateur est un équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur. Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement.

Les isolateurs peuvent être constitués d'une paroi souple ou rigide dont le maintien de l'intégrité (étanchéité, absence de fuites) est régulièrement vérifié. L'isolateur est équipé d'un système de ventilation autonome, pourvu en amont et en aval de filtres HEPA. Le système de ventilation permet de placer l'isolateur en surpression ou en dépression avec un différentiel de pression correspondant aux recommandations du fabricant.

Les isolateurs permettant de préparer des médicaments stériles sont essentiellement en pression positive (surpression) par rapport à l'environnement externe (cf. chapitre 6.5.2. critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée), sauf dans les cas prévus par le chapitre 7.

#### **6.4.3.2. Conditions d'accès**

L'entrée dans le local, s'il est soumis à une classe d'atmosphère contrôlée, se fait par un sas permettant l'accès à l'isolateur situé à l'intérieur de ce local.

Les opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur sont les plus importantes sources potentielles de contamination microbiologique. Ces opérations d'entrée et de sortie font l'objet de procédures validées et mises en application, prenant en compte les demandes urgentes éventuelles.

Les dispositifs de préparation et l'ensemble du matériel nécessaire à la préparation ou au contrôle dans l'isolateur sont obligatoirement soumis à un cycle de stérilisation.

Les entrées dans l'isolateur de travail sont réalisées stérilement selon un processus validé, soit par la mise en oeuvre d'une technique de stérilisation chimique, soit à l'aide de dispositifs de transfert étanches.

La stérilisation chimique peut être obtenue par un gaz stérilisant, notamment l'acide peracétique ou le peroxyde d'hydrogène. Il convient de valider cette opération.

Une surveillance en routine est effectuée et comprend notamment des essais d'étanchéité de l'isolateur, de ses annexes et des gants de manipulation.

#### **6.4.4. Matériels**

Dans la mesure du possible, les matériels, les appareils et les installations techniques sont conçus et installés afin que les interventions, l'entretien et les réparations soient effectués à l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

Lorsque l'entretien des matériels est effectué au sein de la zone d'atmosphère contrôlée, et s'il apparaît que les conditions de propreté et/ou de stérilité n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone est nettoyée, désinfectée et éventuellement stérilisée avant toute nouvelle préparation.

En cas de conditionnement sous forme d'ampoules injectables, l'emploi d'ampoules bouteilles est fortement recommandé afin d'éviter notamment tout risque de défaut de qualité de préparation.

#### **6.4.5. Nettoyage-Désinfection-Stérilisation**

Le nettoyage, la désinfection et/ou la stérilisation des zones d'atmosphère contrôlée sont essentiels.

Les zones sont nettoyées de façon approfondie, conformément à une procédure validée.

L'aérosolisation de solutions désinfectantes permet de diminuer la contamination microbienne dans les zones d'atmosphère contrôlée. Le choix de ces solutions est validé.

L'utilisation d'un agent stérilisant par vaporisation dans l'isolateur et ses annexes est obligatoire.

Une surveillance microbiologique régulière des zones à atmosphère contrôlée est nécessaire en vue de détecter tout développement microbien.

La validation de la stérilisation est à effectuer avec l'utilisation d'une charge représentative de l'activité et à l'aide d'indicateurs biologiques.

#### **6.4.6. Qualification des installations et équipements**

Tous les équipements et installations de la zone d'atmosphère contrôlée sont qualifiés selon les textes, normes et référentiels en vigueur (cf. glossaire et chapitre 1.1.11). A l'issue de la qualification des installations et équipements, les fréquences de contrôle d'air et de surface sont alors à prédéfinir en fonction de leur utilisation et des anomalies éventuellement rencontrées.

#### **6.4.7. Maintenance**

Une maintenance préventive régulière est réalisée selon des procédures et un plan préétabli. Les interventions n'affectent pas le fonctionnement des zones d'atmosphère contrôlée.

## 6.5. Critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement

La zone d'atmosphère contrôlée peut être de différentes natures :

- un flux d'air laminaire (classe A) dans une salle d'atmosphère contrôlée ;
- un isolateur (classe A) en surpression ou en dépression.

Les tableaux ci-après fournissent des indications sur les opérations qui sont réalisées dans les différentes classes et qui tiennent compte des niveaux de risque définis au chapitre 6.3. précédent.

### 6.5.1. Stérilisation terminale

Avec risque inhabituel de contamination microbiologique :

|             | Zone de préparation | Environnement immédiat |
|-------------|---------------------|------------------------|
| Préparation | Classe C            | Classe C               |
| Remplissage | Classe A            | Classe C*              |

*\* sauf en cas de préparation en isolateur en surpression (voir chapitre 6.5.2.)*

Sans risque inhabituel de contamination microbiologique :

|             | Zone de préparation | Environnement immédiat |
|-------------|---------------------|------------------------|
| Préparation | Classe D            | Classe D               |
| Remplissage | Classe C            | Classe D               |

### 6.5.2. Préparation aseptique et filtration stérilisante

Avec risque de contamination microbiologique élevé :

|                                                                | Zone de préparation | Environnement immédiat |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|
| Isolateur en surpression                                       | Classe A            | Classe D               |
| Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire | Classe A            | Classe B               |

Avec risque de contamination microbiologique faible :

|                                                                | Zone de préparation | Environnement immédiat |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|
| Isolateur en surpression                                       | Classe A            | Classe D               |
| Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire | Classe A            | Classe C               |

### 6.5.3. Préparation aseptique et filtration stérilisante pour les substances dangereuses

|                                                                | Zone de préparation | Environnement immédiat  |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Isolateur en dépression                                        | Classe A            | Classe C                |
| Isolateur en surpression ***                                   | Classe A            | Classe D                |
| Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire | Classe A            | Classe B*<br>Classe C** |

*\* : en cas de risque de contamination microbiologique élevé*

*\*\* : en cas de risque de contamination microbiologique faible*

*\*\*\* : utilisation possible si emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de l'isolateur*

Le choix des installations et équipements fait l'objet d'une analyse de risques préalable et documentée, prenant en compte la nature des produits manipulés, la protection des personnes et de l'environnement.

## 6.6. Personnel

Le nombre de personnes présentes dans les zones de préparation est minimum.

L'accès aux différentes zones est limité, le déplacement du personnel dans ces zones est maîtrisé.

Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et de maintenance) employées dans ces zones reçoivent une formation appropriée et évaluée. Cette formation comporte notamment des éléments d'hygiène et de microbiologie. Le personnel extérieur amené à pénétrer dans ces locaux (ex. : personnel de sociétés d'entretien ou de construction) est formé et surveillé attentivement.

Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Les membres du personnel participant à la préparation de médicaments stériles signalent toute affection qui pourrait constituer un risque de contamination. Il convient de prendre toutes les mesures nécessaires afin d'éviter la contamination des locaux et des préparations par toute personne présentant une infection.

Les vêtements, y compris les gants, les masques et autres protections, et leur qualité sont adaptés aux préparations et aux classes des zones de travail. Ils sont portés de façon à protéger le produit des contaminations.

Un vêtement protecteur propre et stérile, ainsi que masques, gants et autres protections sont portés par chaque opérateur en zone de classe A/B.

Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

- Classe D : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe sont couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont à porter. Des mesures appropriées sont prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.
- Classe C : Les cheveux et le cas échéant, la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou couvre-chaussures adaptés sont à porter. Le tissu ne libère virtuellement pas de fibres ou de particules.
- Classe A/B : Une cagoule enferme totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule est reprise dans le col de la veste ; un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes. Des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées sont à porter. Le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère virtuellement ni fibres ni particules et retient les particules émises par l'opérateur.

Les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux sont à exclure de ces zones.

Le changement et le lavage des vêtements s'effectuent selon une procédure destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.

## 6.7. Préparation

Des précautions sont prises aux différents stades de la préparation pour diminuer les risques de contamination.

Les activités sont limitées au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée, et particulièrement lors de préparations aseptiques. Les mouvements des opérateurs présents dans la zone sont mesurés et méthodiques pour éviter l'émission de particules et d'organismes lors de mouvements trop vifs.

La température ambiante et l'humidité sont maîtrisées, notamment en raison du type de vêtements portés dans ces zones classées.

Dans la mesure du possible, les récipients et les produits susceptibles de libérer des particules ne sont pas introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée.

Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée, lors de préparations aseptiques, sont stérilisés et introduits dans la zone selon un système validé de transfert ne permettant pas l'introduction de contaminants.

L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, est le plus court possible. Une durée limitée est fixée en fonction des conditions de stockage.

Après leur nettoyage, les accessoires, les récipients et le matériel sont manipulés de façon à ne pas être recontaminés.

L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution, sa filtration et sa stérilisation est le plus bref possible.

Il est préférable d'utiliser des matières premières stériles. Dans le cas de préparations réalisées à partir de matières premières non stériles, le niveau de contamination initiale des matières premières est minimal.

La validation des procédés de préparation aseptique comprend une simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture. L'essai de simulation se rapproche le plus possible des procédés de préparation aseptique et en comprend toutes les étapes. Cette simulation est répétée après toute modification importante de l'équipement et du procédé. Le nombre de récipients contenant le milieu de culture est suffisant pour que l'évaluation soit fiable.

Il convient de veiller à ce que les opérations de validation n'entraînent aucun risque pour les préparations.

### 6.8. Contrôle de qualité

Quelle que soit la taille du lot, la garantie de la stérilité est assurée par le respect d'un ensemble de conditions et de paramètres couvrant en particulier la qualification des installations et des équipements, la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, la validation et la maîtrise des procédés de préparation et de stérilisation, les contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement et la formation initiale et continue du personnel.

L'essai de stérilité appliqué à la préparation terminée est considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité.

Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité sont représentatifs du lot dans les conditions prévues par la pharmacopée dans le cas de production en série. Pour les préparations magistrales dont la taille des lots ne permet pas de suivre les prescriptions de la Pharmacopée Européenne, le pharmacien en charge de la libération évalue le risque associé à la stérilité en prenant en compte, notamment, les différents paramètres critiques lui permettant d'avoir une garantie suffisante en vue de la libération de la préparation. Les préparations injectables préparées à partir de matières premières non apyrogènes, à l'exclusion des spécialités pharmaceutiques stériles, font l'objet d'un essai des endotoxines bactériennes selon les exigences de la pharmacopée.

## Chapitre 7 - Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement

### 7.1. Principes

7.1.1. Les substances et préparations dangereuses, de nature biologique ou chimique, sont classées en plusieurs catégories<sup>26</sup> selon la nature du risque d'intoxication et l'étiquetage requis.

Le risque lié à la réalisation de la préparation dépend de la nature du produit et augmente avec :

- la concentration en produit à risque et sa toxicité intrinsèque ;
- la quantité de produit en contact direct avec l'environnement ;
- la dispersion du produit dans l'air ;
- le temps d'exposition.

<sup>26</sup> Articles L. 5132-2 et R. 5132-46 du CSP

7.1.2. La protection des personnes qui manipulent ces produits est assurée par la mise en place d'une organisation appropriée.

L'exposition aux produits à risque peut se faire :

- par contact direct (en particulier en cas de piqure accidentelle);
- par ingestion ;
- par émission de vapeurs ;
- par aérosolisation ;
- par émission de poussières ;
- par émission d'éléments biologiques (bactéries, virus, médicaments contenant tout ou partie des Organismes Génétiquement Modifiés).

Les risques de contact diffèrent selon que la manipulation des produits concerne des liquides ou des poudres (cf. chapitre 7.5.).

7.1.3. Les préparations contenant des substances dangereuses suivent les règles générales du présent guide ainsi que celles des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière<sup>27</sup>. En outre, les médicaments radiopharmaceutiques et les préparations stériles sont manipulés selon leurs lignes directrices particulières (cf. chapitres 6 et 9 du présent guide).

## 7.2. Personnel

Le personnel manipulant des substances dangereuses est qualifié et régulièrement formé. Une formation initiale et continue spécifique est donnée au personnel concernant la nature des produits manipulés, les risques encourus et les dispositifs de protection adaptés.

Cette formation s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement de la zone, au transport des déchets.

La protection des femmes enceintes ou allaitantes doit être assurée dans les conditions prévues par le droit du travail<sup>28</sup>.

L'habillement et les équipements sont adaptés à l'usage et au risque potentiel encouru, notamment au cours des opérations de nettoyage de l'intérieur de la zone de travail et de changement de matériel.

Une surveillance médicale adaptée et régulière est mise en place notamment au niveau immunologique, cutané, des muqueuses, des risques d'allergie, des effets embryotoxiques, génotoxiques ou sur la fonction de reproduction.

Les incidents de manipulation lors de la préparation, du contrôle ou de la délivrance de produits à risque font l'objet d'un enregistrement par le médecin du travail et le pharmacien selon une procédure appropriée. Un kit de décontamination et une trousse d'urgence en cas d'accident sont disponibles sur place. Il comporte notamment sa procédure d'utilisation.

## 7.3. Locaux

Les locaux sont dédiés à cette activité de préparation contenant des substances dangereuses, sauf exception justifiée.

En ce qui concerne les préparations stériles, les locaux répondent également aux dispositions du chapitre 6 "Préparation de médicaments stériles". La protection du produit, du personnel et de l'environnement est assurée, notamment par la mise en place d'un système d'assurance qualité.

Pour ces préparations contenant des substances dangereuses, le principe des fabrications « par campagne » dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises en termes de validations préalables et d'application des procédures de nettoyage, décontamination et de désinfection des locaux, des équipements et des matériels utilisés.

<sup>27</sup> Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 2001-BOS 2 bis

<sup>28</sup> Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 (JO 03/02/2001 1) établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail

En ce qui concerne les médicaments radiopharmaceutiques, les locaux répondent également aux dispositions du chapitre 9 "Préparation de médicaments radiopharmaceutiques".

Les locaux sont identifiés par une signalisation informative appropriée (pictogrammes avec précautions, risques, ...).

La communication entre les différents locaux se fait par des sas adaptés et des dispositifs audio/visuels appropriés. Il est important que les pièces permettent un contact visuel entre les opérateurs pour faciliter la mise en oeuvre de mesures correctives rapides en cas d'incident.

Les mouvements d'entrée et de sortie des matières premières, des articles de conditionnement, des produits, du matériel et du personnel se font sans remettre en cause la sécurité du dispositif de protection.

Le local de stockage des matières premières et articles de conditionnement permet de limiter le nombre de ces matériaux dans le local de préparation et ainsi de faciliter le nettoyage et d'éviter les risques de bris ou de confusion. Les transferts se font par l'intermédiaire de conteneurs hermétiques étiquetés permettant un transfert sécurisé.

Toutes les surfaces (murs et sols, plans de travail, etc.) sont conçues pour une parfaite inertie chimique évitant les risques d'adsorption ou de fixation des produits à risque et sont faciles à nettoyer.

Les évacuations d'eau et de fluides disposent de systèmes appropriés pour éviter la contamination de l'environnement. Le système de ventilation des locaux est indépendant et également conçu de façon à éviter la contamination de l'environnement.

Les renouvellements d'air sont suffisants pour éviter la contamination du local de préparation (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles") et éviter l'accumulation de produits toxiques. La zone est en dépression par rapport à l'environnement extérieur, sauf en cas d'emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de la ZAC placée en surpression.

Les différentiels de pression des locaux sont à concevoir à la fois pour permettre de garantir la stérilité du produit fini (pour les préparations stériles) et le confinement des contaminants chimiques toxiques.

Une zone de nettoyage du matériel et des équipements est spécialement affectée aux produits à risque.

#### **7.4. Matériels**

Selon les produits et la nature des opérations effectuées, les matériels et les dispositions mis en oeuvre sont adaptés aux risques encourus (risque de contamination croisée, risque de biocontamination, risque de contact cytotoxique,...). Le risque dépend également de la méthode de travail retenue.

En ce qui concerne les préparations stériles et les médicaments radiopharmaceutiques, les matériels répondent également aux dispositions des chapitres correspondants.

Les matériels de préparation, non à usage unique, utilisés pour les produits à risque sont dédiés à cette activité. Ils sont faciles à nettoyer pour limiter la contamination chimique.

Les postes de sécurité microbiologique sont de type vertical, adaptés à la fabrication des produits à risque avec une évacuation extérieure appropriée à la protection de l'environnement et sans possibilité de mise en circulation dans le réseau d'air ambiant de l'établissement ou de l'officine. Ils sont dans un environnement adapté pour la réalisation de préparations stériles (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles"). Lorsque le poste de sécurité microbiologique est au repos, un dispositif de fermeture approprié est nécessaire pour éviter tout risque éventuel de dissémination hors du poste de travail.

Pour les préparations pulvérulentes non stériles, les isolateurs sont en dépression.

L'environnement peut être non classé mais à accès contrôlé.

Les enceintes sont conçues pour que les filtres soient remplacés et que la maintenance soit assurée en limitant la contamination.

#### **7.5. Préparation**

La méthode de préparation est maîtrisée, validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation. Cette validation peut s'appuyer notamment sur des contrôles d'environnement adaptés.

Le risque d'exposition lors de la manipulation de substances dangereuses peut être classé en 3 niveaux :

| <b>Risque faible<br/>(forme liquide)</b>                                                                                                                                                          | <b>Risque Modéré<br/>(forme liquide)</b>                                                                                                                       | <b>Risque élevé<br/>(forme pulvérulente)</b>                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Injection dans un contenant clos</p> <p>Dissolution dans un contenant clos</p> <p>Transfert clos de solutions entre plusieurs contenants</p> <p>Filtration en ligne dans un récipient clos</p> | <p>Ouverture des ampoules</p> <p>Injection dans un contenant ouvert</p> <p>Dissolution dans un contenant ouvert</p> <p>Filtration dans un contenant ouvert</p> | <p>Opération utilisant des poudres en système ouvert par exemple : pesée, pulvérisation, répartition</p> |

Les méthodes de préparation et les mesures de protection des contaminations chimiques et microbiologiques (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles") sont adaptées en fonction de ces 3 niveaux. Les méthodes de préparation comportant le risque le plus faible sont à privilégier. Un système de protection adapté est utilisé : poste de sécurité microbiologique vertical, isolateur ou tout autre système protégeant les personnes, le produit et l'environnement.

La séparation entre l'opérateur et les produits toxiques est à privilégier pour éliminer les risques de contact. La qualité des gants, seul contact direct entre le produit et l'opérateur, assure une protection maximale. Il est recommandé d'utiliser de préférence un conditionnement en flacons à bouchons percutables et/ou équipés de dispositifs de transfert par rapport aux ampoules quand ils sont disponibles.

Les méthodes de nettoyage sont appropriées et validées.

## 7.6. Conditionnement

L'intervalle de temps entre le début de la préparation et le conditionnement est le plus court possible.

Si possible les préparations contenant des substances dangereuses sont présentées prêtes à l'emploi, c'est à dire avec le perfuseur ou le dispositif d'administration connecté et purgé avec le solvant de dilution afin que le personnel infirmier puisse effectuer l'administration sans risque.

L'emballage secondaire assure la protection de la préparation dans son emballage primaire. L'utilisation et les caractéristiques de l'emballage secondaire sont déterminées en fonction des risques de détérioration de l'emballage primaire jusqu'à son utilisation et notamment en cas de bris ou de fuite.

La fermeture de chaque emballage est contrôlée.

## 7.7. Etiquetage

L'étiquetage suit les règles générales des présentes bonnes pratiques et de la réglementation en vigueur. Il comporte, de plus, les mentions permettant d'indiquer les conditions particulières de conservation, de transport et d'élimination, de manipulation et les risques(s) encouru(s).

## 7.8. Contrôle

Les mêmes précautions que celles définies pour la réalisation de la préparation conduisent à l'établissement de procédures particulières concernant la protection du personnel, l'échantillonnage et les contrôles de matières premières, et des préparations terminées.

## 7.9. Transport des préparations contenant des substances dangereuses

Les préparations sont transportées, dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement et dans des conditions maintenant la qualité de la préparation (température, délai, protection contre la lumière si nécessaire...).



Après le transport, chaque fois que cela est possible, l'absence de contamination chimique du conditionnement par les produits à risque est vérifiée.

### **7.10. Rejets et déchets**

L'élimination des déchets toxiques est conforme à la réglementation en vigueur.

Des dispositions adaptées sont prises pour éliminer ou traiter les effluents en provenance des locaux de préparation.

Une zone spéciale est prévue pour les vêtements contaminés qui sont nettoyés séparément s'ils ne sont pas à usage unique. Les tenues à usage unique sont recommandées compte tenu des difficultés de validation du nettoyage et de la décontamination chimique nécessaires à une utilisation multiple.

Tous les déchets de produits provenant de la préparation sont disposés dans des récipients spéciaux réservés à cet effet et étiquetés avant d'être éliminés.

La durée de stockage des déchets est limitée dans le temps.

### **7.11. Gestion des anomalies et des réclamations**

Aucune préparation n'est libérée et distribuée avant que le pharmacien en charge de cette libération ait certifié qu'elle répond aux spécifications établies.

Les réclamations concernant les préparations contenant des substances dangereuses délivrées sont examinées, conformément au chapitre 4.3. du présent guide.

Toute préparation non conforme est identifiée, isolée et conservée dans une protection adéquate jusqu'à la détermination de la cause de la non-conformité. Toute anomalie est examinée et enregistrée. Une action corrective est mise en oeuvre dans les meilleurs délais.

Si la non conformité n'est pas due à une erreur de manipulation ni à un non-respect du mode opératoire et si l'anomalie a entraîné des effets indésirables graves ou inattendus non répertoriés dans la bibliographie, une déclaration est faite au centre régional de pharmacovigilance.

### **7.12. Documents**

En complément de la documentation décrite pour l'ensemble des préparations au chapitre 3 "Gestion de la qualité et documentation", certaines procédures spécifiques sont mises en oeuvre :

- Les mesures de protection et de sécurité ;
- La mise à jour des fiches de données de sécurité ;
- La conduite à tenir en cas d'incident en cours de fabrication, de défaillance d'un dispositif, etc. ;
- Le nettoyage et inactivation si possible des produits à risque sur les surfaces inertes ;
- L'élimination des déchets ;
- La réception d'emballages endommagés ;
- La destruction des produits périmés et/ou non administrés.

Les interventions du personnel étranger au service, et notamment, celui des services d'entretien et de maintenance sont enregistrées.

La liste des antidotes, lorsqu'ils existent, est établie.

## Partie III : Lignes directrices spécifiques aux pharmacies à usage intérieur

### Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux

#### 8.1. Principes

8.1.1. Les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées pour la réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales mentionnées à l'article L. 5126-11, y compris la préparation des médicaments expérimentaux mentionnée à l'article L. 5126-5, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L. 5126-5, L. 5126-11, R. 5126-9 et R. 5126-16 du CSP). Dans ce cas, l'autorisation précise la forme pharmaceutique ou, à défaut, la nature des produits, ainsi que les opérations réalisées (par exemple : préparation, conditionnement y compris étiquetage et ré-étiquetage).

8.1.2. Les promoteurs de recherches biomédicales informent préalablement le pharmacien assurant la gérance d'une pharmacie d'un établissement de santé des modalités de ces recherches et des conditions éventuelles de réalisation de préparations destinées à ces recherches (articles L. 5126-11 et R. 1123-64 du CSP).

Le pharmacien obtient notamment du promoteur les renseignements nécessaires à la réalisation des préparations et leurs contrôles ainsi qu'à la rédaction des procédures et instructions nécessaires. Le promoteur a accès au système d'assurance de la qualité de la PUI pour la préparation des médicaments expérimentaux.

8.1.3. L'analyse de faisabilité (cf. chapitre 3.1.2.1. et 3.4.1. du présent guide) est préalable à toute réalisation de préparations et repose en partie sur les informations transmises par le promoteur au pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur, conformément aux exigences réglementaires. Le pharmacien peut refuser une préparation selon les principes édictés dans le chapitre 1.1.3. du présent guide.

8.1.4. Ce chapitre s'applique également :

- aux spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'un déconditionnement / reconditionnement dans le cadre de la recherche biomédicale en vue de la préparation de médicaments expérimentaux ;
- aux préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales (voir glossaire du présent guide) et qui ne sont pas des médicaments expérimentaux.

Ces préparations sont réalisées conformément aux principes généraux précédemment énoncés (chapitres 1 à 5 du présent guide), ainsi qu'aux lignes directrices particulières du présent guide le cas échéant.

Le promoteur veille à ce que les préparations soient conformes à la demande d'autorisation de recherche biomédicale mentionnée à l'article L. 1123-8 du CSP et qu'elles aient une qualité et une présentation appropriées aux objectifs de la recherche, en tenant compte de l'origine des produits qu'ils aient ou non une autorisation de mise sur le marché et qu'ils aient ou non fait l'objet d'un reconditionnement.

8.1.5. Conformément aux dispositions de l'article R. 5126-9, les opérations de préparation, de conditionnement et de libération des lots de préparations de médicaments expérimentaux et de préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales sont effectuées conformément aux textes en vigueur (articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6 du CSP, points 38 à 42 de la ligne directrice « Fabrication des médicaments expérimentaux » à l'annexe de la décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication), ainsi qu'aux dispositions du présent guide (chapitres 1 à 5 et lignes directrices particulières), le cas échéant, sous réserve des dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre.

Les dispositions de la ligne directrice « Fabrication des médicaments expérimentaux » à l'annexe de la décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication sont adaptées par le présent guide aux conditions de réalisation de ces préparations par les PUI. Les points non repris dans les chapitres généraux sont présentés ci-dessous aux points 8.1.6. à 8.1.14.

8.1.6. Toute préparation ne peut être effectuée que sur commande du promoteur au pharmacien. Elle est formulée par écrit et suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté.

8.1.7. Les préparations de médicaments expérimentaux sont en général conditionnées individuellement pour chaque personne qui se prête à la recherche biomédicale. Le nombre d'unités à conditionner est spécifié avant le début des opérations de conditionnement ; il tient compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif est établi pour s'assurer que les bonnes quantités de produits ont été utilisées à chaque étape des opérations.

8.1.8. Cas du médicament utilisé comme référence :

Si un médicament doit subir des modifications, des données sont disponibles (par exemple : stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.

La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine du médicament utilisé comme référence peut ne plus être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent, n'offrant pas une protection équivalente, ou n'étant pas compatible avec le médicament. Une date limite d'utilisation adéquate est alors définie et justifiée.

8.1.9. Opérations de mise en insu pour les préparations de médicaments expérimentaux et code de randomisation :

Un soin particulier est apporté à la manipulation des produits durant et après toute opération de mise en insu. A l'occasion de la mise en insu des produits, des systèmes sont mis en place afin de garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en insu. Il convient également de prévoir avec le promoteur un système d'identification rapide du produit en cas d'urgence. La libération des préparations mises en insu s'accompagne notamment d'une vérification en bonne et due forme de la similitude d'aspect et de toute autre caractéristique requise des différentes préparations comparées.

Des procédures décrivent les modes d'obtention, de sécurisation, de diffusion, d'utilisation et de conservation de tout code de randomisation utilisé pour le conditionnement des préparations de médicaments expérimentaux ainsi que le système de levée de l'insu. Il convient de conserver les enregistrements correspondants.

8.1.10. L'étiquetage des préparations de médicaments expérimentaux répond aux textes en vigueur (article R. 5121-16 du CSP et arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux ou points 26 à 33 de la ligne directrice « Fabrication des médicaments expérimentaux » à l'annexe de la décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication). L'étiquetage des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales répond aux dispositions de l'annexe A § A.5.

8.1.11. Pour l'échantillonnage des préparations de médicaments expérimentaux, il sera conservé des échantillons de chaque lot conditionné et de chaque période de la recherche, y compris pour les produits mis en insu, jusqu'à ce que le rapport final de la recherche biomédicale ait été rédigé pour permettre, le cas échéant, la confirmation de l'identité du produit dans le cadre d'investigations portant sur des résultats d'essai incohérents.

8.1.12. Les opérations de réclamations, rappels, retours et destruction des préparations de médicaments expérimentaux sont effectuées dans des conditions définies par le promoteur et spécifiées dans des procédures écrites.

8.1.13. Avant leur mise à disposition à l'investigateur du lieu de recherches, les préparations de médicaments expérimentaux restent sous la responsabilité du promoteur tant que la procédure de libération du lot par le pharmacien n'a pas été effectuée (« feu vert technique »). Cette étape de libération est consignée dans le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.4) et la documentation correspondante est conservée dans les dossiers de la recherche par le promoteur.

Cette procédure s'effectue sans préjudice de l'autorisation par le promoteur pour l'utilisation dans l'essai clinique des médicaments dans le respect des exigences énoncées dans la demande d'autorisation de la recherche mentionnée à l'article L. 1123-8 du CSP (« feu vert réglementaire »).

Le pharmacien établit un inventaire détaillé des dispensations qu'il effectue.

8.1.14. La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés ne peut être réalisée sans l'accord écrit préalable du promoteur qui est responsable de cette opération.

Les quantités dispensées de médicaments expérimentaux et les quantités utilisées et retournées de préparations sont enregistrées, comptabilisées et vérifiées pour chaque lieu de recherches et pour chaque période de la recherche, par le promoteur. La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés est effectuée par lieu de recherches ou par période de la recherche après que les écarts constatés entre les quantités mentionnées ci-dessus ont été étudiés et motivés de façon satisfaisante et qu'un bilan comparatif a été accepté. Les opérations de destruction sont

enregistrées afin de pouvoir être comptabilisées. Il appartient au promoteur de conserver les dossiers afférents à ces opérations.

Lors de la destruction des préparations de médicaments expérimentaux, le pharmacien remet au promoteur un certificat daté ou une attestation confirmant la réalisation de cette opération. Ces documents identifient clairement, ou permettent d'assurer la traçabilité des lots et/ou du nombre de personnes incluses dans la recherche biomédicale concernés, ainsi que les quantités effectivement détruites.

## Chapitre 9 - Préparations de médicaments radiopharmaceutiques

### 9.1. Principes

9.1.1. Les dispositions énoncées dans les chapitres précédents "Préparation", "Contrôle" "Gestion de la qualité et documentation", "Préparation des médicaments stériles", "Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement", "Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux", s'appliquent à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, sous réserve des dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre. En complément, les propriétés particulières de ces médicaments liées à leur caractère radioactif et les textes législatifs et réglementaires qui les régissent impliquent des précautions particulières et l'observation de dispositions spécifiques pour leur mise en oeuvre. Ces dispositions sont précisées dans le présent chapitre.

9.1.2. La préparation des médicaments radiopharmaceutiques est conforme aux exigences des textes en vigueur relatifs à la protection sanitaire de la population et des travailleurs, d'une part, et des personnes exposées à des fins médicales, d'autre part, contre les dangers résultant des rayonnements ionisants, ainsi qu'aux dispositions nationales qui s'y rapportent.

9.1.3. Seuls les radiopharmaciens, exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur<sup>29</sup> et ayant reçu une délégation écrite du pharmacien gérant la PUI, peuvent avoir la responsabilité technique de la préparation et du contrôle des médicaments radiopharmaceutiques.

9.1.4. L'organisation du système qualité relatif aux préparations radiopharmaceutiques est cohérent et complémentaire avec celui des autres activités de la PUI et de l'activité de médecine nucléaire dans l'établissement de santé. Il est conforme à la réglementation spécifique des médicaments radiopharmaceutiques en vigueur.

9.1.5. Compte tenu du risque inhérent aux rayonnements ionisants lors des reconstitutions et des préparations de médicaments radiopharmaceutiques, ces reconstitutions et préparations sont à réaliser dans les locaux de préparation dédiés à la radiopharmacie, en tenant compte des obligations existantes en matière de radioprotection.

### 9.2. Personnel

Lorsqu'ils effectuent les tâches relatives à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, les préparateurs en pharmacie et les autres catégories de personnels spécialisés<sup>30</sup> sont placés sous l'autorité technique du radiopharmacien.

Tout personnel intervenant dans ces opérations de préparation figure dans l'organigramme fonctionnel de la radiopharmacie. Son activité fait l'objet d'une fiche de poste.

Pour toutes les activités de préparation de médicaments radiopharmaceutiques, les mesures de radioprotection du personnel mises en place répondent aux textes en vigueur en particulier concernant la surveillance médicale spécialisée (cf. Code du Travail).

Les instructions d'hygiène, de sécurité et de radioprotection sont mises à la disposition du personnel.

<sup>29</sup> Article R. 5126-9 du CSP et arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers

<sup>30</sup> Article L. 5126-5 du CSP

La tenue vestimentaire et les équipements des personnels sont adaptés aux opérations effectuées et au risque potentiel encouru.

L'ensemble du personnel (y compris celui affecté au nettoyage et à la maintenance) employé dans des zones où sont effectuées les préparations des médicaments radiopharmaceutiques et leurs contrôles reçoit une formation initiale et continue adaptée, en particulier en radioprotection et en hygiène.

Le personnel affecté à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques reçoit une formation initiale et continue en radiopharmacie et en radioprotection des personnels, des patients, du public et de l'environnement.

### **9.3. Locaux et équipements**

#### **9.3.1. Principes**

Les locaux de la radiopharmacie implantés dans un service de médecine nucléaire sont des locaux pharmaceutiques rattachés à la PUI et répondent à ce titre aux exigences des textes en vigueur<sup>31</sup>, notamment en ce qui concerne la sécurité des personnels concernés.

Ces locaux répondent également aux exigences des textes en vigueur relatifs aux installations utilisant des radioéléments artificiels en sources non scellées. Ils sont soumis, comme l'ensemble de l'installation utilisant des radionucléides en sources non scellées, à l'autorisation préalable de l'Autorité de sûreté nucléaire délivrée à une personne physique en charge de l'activité nucléaire.

Les locaux et les équipements de la radiopharmacie sont conçus et adaptés en fonction de la nature et du nombre des opérations à effectuer ainsi que des exigences de qualité.

#### **9.3.2. Organisation générale**

La radiopharmacie dispose de locaux techniques permettant la livraison, la détention, la préparation et la reconstitution, le contrôle, des médicaments radiopharmaceutiques et la gestion des déchets radioactifs. Ces locaux respectent, pour des raisons de radioprotection et d'hygiène, des règles d'aménagement, d'équipement et d'organisation spécifiques. Ils sont identifiés par une signalisation appropriée de radioprotection et d'hygiène, et conformes aux exigences des textes en vigueur. Leur accès est limité aux personnes autorisées par le radiopharmacien et par la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée, en accord avec le chef de service de la pharmacie.

Les mouvements d'entrée et de sortie des produits, des matériels et des personnels font l'objet de procédures écrites, en conformité avec les règles de radioprotection et d'hygiène.

La radiopharmacie dispose également d'un local destiné à la documentation se rapportant à son activité, notamment les registres réglementaires, procédures, modes opératoires, etc.

#### **9.3.3. Local de livraison**

Le local où s'effectuent les livraisons permet d'assurer la mise en sécurité jusqu'à prise en charge des trousseaux, précurseurs, générateurs et autres produits lorsque leur livraison a lieu en dehors de ses heures d'ouverture<sup>32</sup>.

#### **9.3.4. Locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques**

Les locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont placés en dépression par rapport à l'environnement extérieur, le cas échéant, conformément aux textes en vigueur en matière de radioprotection.

Du fait de la nature des radionucléides et des contraintes de radioprotection, le stockage des générateurs et précurseurs est effectué dans un local répondant aux conditions prévues par les textes en vigueur en matière de radioprotection.

Ces locaux sont munis d'un sas d'accès permettant au personnel de revêtir la tenue de travail adéquate et de respecter les mesures d'hygiène en vigueur pour ce type de préparations.

<sup>31</sup> Article R. 5126-11 du CSP

<sup>32</sup> Article R. 5126-11 du CSP

Des écarts de pression entre les locaux et les sas doivent exister afin de garantir une qualité microbiologique et particulière correspondant aux classes exigées et aux textes en vigueur en matière de radioprotection. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'un indicateur de pression, si possible relié à un système d'alarme, dont les valeurs sont régulièrement relevées et consignées.

Des contrôles microbiologiques et particuliers des enceintes, des hottes, des équipements et des locaux sont effectués et les résultats de ces contrôles sont archivés. Des contrôles de radioprotection doivent être effectués régulièrement dans les locaux de la radiopharmacie. Les modalités et la périodicité de ces contrôles sont définies par les textes en vigueur.

#### **9.3.4.1. Préparation aseptique en système clos**

Les étapes de préparation aseptique en système clos sont conduites dans des enceintes blindées, ventilées en dépression, et placées dans un environnement contrôlé au minimum de classe D et équipées de sas pour l'entrée du matériel et des produits. Ces enceintes sont adaptées aux activités, aux types et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides utilisés, et pourvues de dispositifs de filtration.

#### **9.3.4.2. Préparation aseptique en système ouvert**

Les étapes de préparation des médicaments radiopharmaceutiques en système ouvert sont conduites dans des hottes à flux d'air laminaire vertical (classe A), placées dans un environnement contrôlé au minimum de classe C. Ces hottes sont adaptées aux activités, aux types et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides utilisés.

#### **9.3.4.3. Filtration stérilisante**

Le procédé de préparation utilisé préalablement à la filtration stérilisante et son environnement sont choisis de façon à limiter les risques de contamination microbienne et d'exposition aux rayonnements ionisants. Ils font régulièrement l'objet de contrôles appropriés. L'étape de filtration stérilisante est conduite dans une hotte à flux d'air laminaire vertical (classe A), placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C. Cette hotte est adaptée aux activités, aux types et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides utilisés. Les opérations qui suivent la filtration stérilisante sont réalisées dans des conditions aseptiques.

#### **9.3.5. Local de contrôle**

Les contrôles des préparations radiopharmaceutiques sont réalisés dans un local spécifique situé dans la zone réglementée. Si la conception des locaux le permet, un guichet transmurale fait communiquer ce local de contrôle avec le local de préparation.

#### **9.3.6. Local de stockage des déchets radioactifs**

Les déchets radioactifs de la radiopharmacie sont stockés en décroissance dans le local prévu à cet effet dans le plan de gestion des déchets radioactifs de l'établissement.

### **9.4. Matériels**

Le matériel permettant d'assurer la radioprotection lors des différentes opérations de préparation des médicaments radiopharmaceutiques (pot d'élution blindé, protège flacon blindé, protège seringue blindé, pince pour la manipulation à distance, etc.) est en nombre suffisant et adapté à la nature et à l'énergie des rayonnements des radionucléides manipulés. Des appareils de mesure de rayonnement ambiant et de recherche de contamination radioactive sont mis à disposition.

Le matériel utilisé pour les mesures d'activité fait l'objet d'une maintenance régulière et de contrôles de qualité effectués, conformément aux textes en vigueur, sous la responsabilité de la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée en liaison avec le radiopharmacien.

Le matériel nécessaire pour réaliser les contrôles de qualité est disponible et régulièrement contrôlé.

La traçabilité des opérations de maintenance et de contrôle de qualité de tous ces appareils est assurée.

## **9.5. Préparation**

### **9.5.1. Commande, approvisionnement et réception**

Les commandes et les approvisionnements des précurseurs et générateurs sont effectuées par la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée, qui peut déléguer la responsabilité de la commande à un radiopharmacien ou à un médecin nucléaire.

Les activités commandées des précurseurs et générateurs sont strictement en rapport avec leur utilisation afin de ne stocker que le minimum de sources radioactives.

La réception des précurseurs, et générateurs est enregistrée sur un registre des entrées indiquant l'activité reçue à la date et l'heure de réception.

### **9.5.2. Préparation**

Les préparations radiopharmaceutiques stériles n'étant pas stérilisées dans leur récipient final, toutes les opérations sont conduites de façon aseptique.

Des dispositions sont prises et suivies pour éviter toute contamination radioactive croisée.

La préparation est effectuée conformément aux recommandations existantes du fabricant et selon les procédures écrites et validées par le radiopharmacien.

Toute indication d'activité indique la date et l'heure exacte de la mesure.

Les mentions portées sur l'étiquetage de la préparation et de l'unité de dispensation permettent d'assurer la complète traçabilité du médicament.

## **9.6. Contrôle des préparations terminées**

### **9.6.1. Contrôles**

Les contrôles de qualité sont réalisés, autant que possible, par une personne différente de celle qui a préparé le médicament radiopharmaceutique. Ils permettent de vérifier la conformité aux conditions de préparation définies au chapitre 9.5.2.

Les contrôles sont effectués conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou du RCP et selon les procédures écrites et validées par le radiopharmacien, en tenant compte des monographies de la pharmacopée quand elles existent.

La périodicité de ces contrôles est définie par le radiopharmacien.

Le fait que certains produits sont expédiés avant l'achèvement de tous les contrôles ne supprime pas l'obligation pour le radiopharmacien de prendre une décision, formellement enregistrée, concernant la conformité du lot. Dans ce cas, une procédure écrite précise toutes les données relatives à la préparation et au contrôle de la qualité qui sont à examiner avant l'expédition du lot. Une autre procédure décrit également les mesures à prendre si des résultats non satisfaisants sont obtenus après l'expédition et/ou après la dispensation.

### **9.6.2. Date et heure limites d'utilisation**

Il est nécessaire de préciser pour chaque préparation la date et l'heure limite d'utilisation.

### **9.6.3. Etiquetage**

L'étiquette des préparations radiopharmaceutiques comporte au minimum :

- la dénomination de la préparation radiopharmaceutique ;
- le numéro de lot ;
- l'activité ;
- le volume ;
- la date et l'heure exactes de mesure à la fin de la préparation ;
- la date et l'heure limite exactes d'utilisation ;

- le symbole signalant la présence de substances radioactives (« trisecteur normalisé »).

#### **9.6.4. Échantillothèque**

L'échantillothèque n'est pas applicable pour les préparations radiopharmaceutiques.

### **9.7. Dossier de lot de la préparation**

Le dossier de lot permet d'assurer la traçabilité des précurseurs, des générateurs et des matières premières utilisées.

Les informations suivantes sont enregistrées, pour chaque lot préparé, sur une fiche de préparation, une fiche d'étiquetage et une fiche de contrôle qui sont regroupées dans le dossier de lot de la préparation comportant les éléments de l'annexe A § A.9., ainsi que les éléments complémentaires suivants :

- la dénomination de la préparation radiopharmaceutique ;
- la date et l'heure de la préparation ;
- les matières premières utilisées (dénomination, numéro de lot, quantité ou activité) ;
- les résultats des contrôles (avant et après libération) ;
- la date de libération de la préparation et le nom et la signature du radiopharmacien qui la libère.

### **9.8. Libération**

La libération de la préparation radiopharmaceutique est effectuée par le radiopharmacien ou par les personnes qu'il aura nommément habilitées à l'effectuer, au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation.

Aucune préparation n'est libérée et délivrée avant que le pharmacien en charge de cette libération ait certifié qu'elle répond aux spécifications établies aux chapitres 9.6. et 9.7.

Toute préparation non conforme est considérée, après recherche des causes de l'anomalie, comme un déchet radioactif et traitée comme tel (cf. chapitre 9.10.).

### **9.9. Stockage et transfert des préparations radiopharmaceutiques**

#### **9.9.1. Stockage**

Les préparations radiopharmaceutiques sont stockées dans un local répondant aux conditions prévues par les textes en vigueur, notamment en terme de radioprotection, et compatibles avec leurs spécifications.

La durée et les conditions de conservation après marquage sont conformes aux recommandations existantes du fabricant et selon les procédures écrites et validées par le radiopharmacien.

#### **9.9.2. Transfert des préparations radiopharmaceutiques**

Si la conception des locaux le permet, un guichet transmurale blindé entre le local de préparation et la salle d'administration du service de médecine nucléaire est fortement recommandé.

Tout transfert au lieu d'administration est effectué dans une protection adéquate répondant aux normes de radioprotection et d'asepsie.

### **9.10. Gestion des déchets radioactifs**

Tous les déchets radioactifs ou potentiellement radioactifs produits lors de la préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont triés, isolés et conservés afin de ne pas être utilisés en attendant leur élimination selon les textes en vigueur.

Un registre des sorties permet de tracer leur devenir.

### **9.11. Gestion des anomalies et des réclamations**

Les réclamations concernant les préparations délivrées sont examinées conformément au chapitre 4.3. du présent guide.



Toute préparation non conforme est identifiée, gardée et isolée dans une protection blindée jusqu'à la détermination de la cause de la non conformité. Toute anomalie est enregistrée et examinée. Une action corrective est planifiée.

Si la non conformité n'est pas due à une erreur de manipulation ou à un non respect du mode opératoire, une déclaration est faite au centre régional de pharmacovigilance.

Toute anomalie, incident ou accident lors de la préparation entraînant une contamination radioactive ou une irradiation potentielle ou effective est notifiée et signalée à la personne compétente en radioprotection de l'établissement, à la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée, au radiopharmacien et au médecin du travail.

## Partie IV : Annexes

### Annexe A - Contenu des Documents

#### A.1. Enregistrements et contrôles à réception des matières premières et articles de conditionnement

Les enregistrements et les contrôles à réception comportent :

- A.1.1. la dénomination du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients ;
- A.1.2. la date de réception ;
- A.1.3. la dénomination du fournisseur et si possible la dénomination du fabricant d'origine ;
- A.1.4. le numéro de lot du fabricant ou du fournisseur ou son numéro de référence ;
- A.1.5. la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- A.1.6. tout autre commentaire pertinent (par exemple l'état des récipients) ;
- A.1.7. le certificat d'analyse comportant les résultats numériques et qualitatifs obtenus, daté, signé et valide selon les spécifications définies au point 2 ci-dessous, correspondant au lot fourni et mentionnant le nom et l'adresse du fournisseur de la matière première et le cas échéant le nom et l'adresse du fabricant d'origine.

#### A.2. Spécifications des matières premières et des articles de conditionnement Les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement comportent, en fonction des cas :

- A.2.1. leur description ;
- A.2.2. la dénomination du fournisseur et si possible la dénomination du fabricant d'origine ;
- A.2.3. la référence à une monographie de la pharmacopée, quand elle existe ;
- A.2.4. la dénomination utilisée dans la pharmacie et le numéro de code interne ;
- A.2.5. des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- A.2.6. les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- A.2.7. les conditions et les précautions éventuelles de stockage, ainsi que l'existence de fiches de données de sécurité (Directive n° 2001/58 /CE du 27 juillet 2001) et l'appartenance à une liste de substances vénéneuses ;
- A.2.8. la durée maximale de stockage avant recontrôle (en l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant ou par le fournisseur).

#### A.3. Spécifications des préparations terminées

Les spécifications des préparations terminées comportent, en fonction des cas :

- A.3.1. l'identification de la préparation (dénomination, forme pharmaceutique, dosage en substance(s) active(s)) ;
- A.3.2. la composition qualitative et quantitative ;
- A.3.3. les références des matières premières (cf. spécifications des matières premières) ;
- A.3.4. les caractéristiques du conditionnement ;

- A.3.5. le nombre d'unités préparées par lot ;
- A.3.6. les instructions d'échantillonnage et de contrôle avec les limites d'acceptation ou la référence des procédures correspondantes ;
- A.3.7. les conditions et les précautions éventuelles de conservation ;
- A.3.8. la durée de conservation ;
- A.3.9. les conditions d'utilisation et la voie d'administration ;
- A.3.10. l'ensemble des données ou références bibliographiques qui ont déterminé la faisabilité de la préparation.

#### **A.4. Dossier de spécifications du médicament expérimental**

Outre les spécifications des préparations terminées, le dossier de spécification du médicament expérimental (voir glossaire du présent chapitre) comprend ou fait référence aux documents suivants :

- A.4.1. les spécifications et méthodes analytiques pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, les produits vrac et les produits finis ;
- A.4.2. les méthodes de fabrication ;
- A.4.3. les contrôles en cours et leurs méthodes ;
- A.4.4. un exemplaire d'étiquette approuvée ;
- A.4.5. les protocoles des recherches biomédicales concernés et les codes de randomisation, le cas échéant ;
- A.4.6. les contrats de sous-traitance correspondants avec les donneurs d'ordre, le cas échéant ;
- A.4.7. les données de stabilité ;
- A.4.8. les conditions de stockage et d'expédition.

#### **A.5. Etiquetage des préparations terminées**

Dans l'attente de l'adoption des règles relatives à l'étiquetage des préparations mentionnées à l'article L. 5121-20 3° du CSP, l'étiquetage des préparations terminées comporte les informations mentionnées aux articles R. 5125-45 et R. 5125-46 du CSP, ainsi que les recommandations suivantes :

- A.5.1. la dénomination, le nom et l'adresse de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement ou de l'officine de pharmacie ayant réalisé la dispensation ;
- A.5.2. la désignation du médicament : dénomination de la préparation, sa forme pharmaceutique, sa voie d'administration et son dosage en substance(s) active(s) ;
- A.5.3. le numéro d'ordonnancier (inscrit lors de la dispensation pour les préparations magistrales destinées à un seul patient), et en cas de sous-traitance, le numéro de lot de la préparation magistrale réalisée, ou le numéro de lot de la préparation réalisée pour les autres préparations ;
- A.5.4. la date limite d'utilisation ;
- A.5.5. le mode de conservation spécifique le cas échéant ;
- A.5.6. des indications éventuelles aidant au bon usage de la préparation (posologie, mode d'utilisation, précautions d'emploi, présence d'excipient à effet notoire...) ;
- A.5.7. les mentions réglementaires selon l'article R. 5132-18 du CSP et, le cas échéant, l'article R. 5121-16 du CSP.

Si des conditions particulières d'utilisation le justifient, la préparation est accompagnée d'une notice de bon usage.

#### **A.6. Instructions de préparation**

Les instructions de préparation comportent au moins :

- A.6.1. l'endroit où est effectuée la préparation et sont les principaux matériels et appareils utilisés ;
- A.6.2. les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel (par exemple pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la désinfection, la stérilisation...) ;
- A.6.3. la formulation unitaire et/ou des lots ;

A.6.4. des instructions détaillées (ou modes opératoires) pour chaque étape de la préparation (par exemple la vérification, les prétraitements et la séquence d'addition des matières premières, les temps de mélange, les températures...);

#### **A.6.5. toute précaution particulière à observer.**

#### **A.7. Instructions de conditionnement**

Les instructions de conditionnement comportent normalement les éléments suivants ou portent les références correspondantes :

A.7.1. la dénomination de la préparation ;

A.7.2. la description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage en substance(s) active(s) ;

A.7.3. la présentation exprimée en termes de nombre d'unités ou de poids ou de volume de la préparation dans le récipient final ;

A.7.4. une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;

A.7.5. le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles indiquant où sont apposés le numéro de lot et la date de péremption des préparations ;

A.7.6. les précautions particulières à observer, y compris l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger au conditionnement ;

A.7.7. une description des opérations de conditionnement et du matériel à utiliser.

#### **A.8. Registre des préparations**

Le registre des préparations, distinct de l'ordonnancier destiné à l'enregistrement des dispensations, comporte les informations suivantes dans l'ordre chronologique, sous forme écrite ou informatisée, à renseigner lors de chaque préparation :

A.8.1. un numéro d'ordre (qui constitue le numéro de lot), qui sera reporté sur l'ordonnancier lors de la dispensation ;

A.8.2. la date de réalisation de la préparation avec, s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante;

A.8.3. le prescripteur avec son adresse ou le service de soins de l'établissement ;

A.8.4. le nom du patient et son adresse ou le nom et l'adresse de l'officine de pharmacie réalisant la dispensation, ou le nom du service de soins de l'établissement pour les préparations magistrales, le nom du service de soins de l'établissement pour les préparations hospitalières et les autres préparations mentionnées dans le présent guide ;

A.8.5. la dénomination de la préparation avec sa composition qualitative et quantitative complète avec notamment son dosage en substance(s) active(s), sa forme pharmaceutique et son conditionnement ;

A.8.6. le nombre d'unités préparées par lot, avec indication de la masse, du volume et du nombre d'unités de prise pour les formes unitaires ;

A.8.7. l'identification de la personne ayant réalisé la préparation avec, s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante.

#### **A.9. Dossier de lot de la préparation**

Les éléments du dossier de lot, à renseigner au moment où chaque action est réalisée sont les suivants :

A.9.1. Fiche de préparation, d'étiquetage et de contrôle.

Cette fiche qui peut être composée de plusieurs feuillets comporte les informations suivantes à renseigner :

- dénomination, dosage en substance(s) active(s) et forme pharmaceutique de la préparation ;
- numéro de lot de la préparation ;
- date de réalisation de la préparation ;

- nom de la (des) personne(s) ayant réalisé la préparation avec, s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante;
- date de péremption ;
- matières premières utilisées : dénomination et numéro de lot ou nom et numéro de lot de la spécialité pharmaceutique utilisée;
- quantités ou volumes théoriques préparés ;
- quantités pesées ou volumes mesurés (avec mention de la vérification prévue au chapitre 1.3.4);
- type de conditionnement ;
- nombre d'unités conditionnées ;
- étiquette (un exemplaire de l'étiquetage de la préparation est collé sur la fiche de préparation) et éventuellement la contre-étiquette ;
- résultats datés et signés des contrôles physico-chimiques, galéniques et microbiologiques (le cas échéant) ou autres s'il y a lieu (en cas de soustraction des contrôles, leurs résultats et leurs conclusions sont conservés dans le dossier de lot) ;
- décision et date de libération du lot, nom et signature du pharmacien qui libère le lot de la préparation.

Il est souhaitable que les fiches soient prédéfinies pour les préparations les plus courantes (dénomination complète de la préparation, dénomination des matières premières, quantités à peser, etc.).

Les fiches mentionnent tous les calculs, en particulier les calculs de rendement et leurs limites qui participent à la décision d'acceptation et de libération du lot tels que par exemple :

- rendement de préparation = poids obtenu / poids théorique ;
- rendement de conditionnement = quantité conditionnée /quantité théorique.

A.9.2. Tickets de pesée et autres enregistrements relatifs à la préparation (diagramme de stérilisation par exemple).

A.9.3. Relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours de la préparation.

A.9.4. Tout autre document de contrôle nécessaire à la libération du lot.

A.9.5. Copies des prescriptions où figure le numéro d'ordonnancier correspondant à la dispensation effectuée.

A.9.6. Documentation relative aux réclamations.

A.9.7. Certificat de destruction (éventuellement).

## **A.10. Registre des échantillons de l'échantillonthèque**

Le registre des échantillons de l'échantillonthèque comporte :

A.10.1. Lors de chaque entrée, les informations suivantes sont à renseigner :

- la dénomination de l'échantillon et son numéro de lot ;
- un numéro d'ordre qui est reporté sur l'étiquette du conditionnement de l'échantillon ;
- la date d'échantillonnage ;
- le nombre d'unités entrées avec indication de la date d'entrée.

A.10.2. Lors de chaque sortie, les informations suivantes sont enregistrées :

- la dénomination de l'échantillon prélevé et son numéro de lot ;
- le nombre d'échantillons prélevés ;
- les raisons du prélèvement ;
- la date de sortie.

## **Annexe B - Liste non exhaustive de Situations Difficiles d'Utilisation de Spécialités Pharmaceutiques déconditionnées**

### **B.1. Formes orales**

La réalisation de préparations destinées à la voie orale au moyen de mélanges pulvérulents par déconditionnement de spécialités pharmaceutiques destinées à la même voie, obtenu par broyage de comprimés ou par ouverture de gélules et dilution par des excipients, est faite selon une démarche rationnelle tenant compte de la stabilité et de la biodisponibilité de la préparation ainsi réalisée. Il est notamment recommandé d'utiliser un diluant de même nature que l'excipient principal de la spécialité pharmaceutique concernée.

Des informations appropriées, concernant la biodisponibilité, sont demandées au fabricant de la spécialité pharmaceutique avant de réaliser toute nouvelle préparation.

### **B.2. Formes à libération modifiée**

Quelles que soient les formes à libération modifiée, elles ne sont pas utilisées comme matière première sauf exception justifiée.

Le mode de modification de la libération des substances actives dans le tractus digestif fait appel à de nombreuses techniques comme les matrices, l'enrobage, la complexation, la fixation sur résines, etc.

Il est évident que certaines formes seraient utilisables mais comme la méthode de modification de la libération des spécialités revendiquant ce paramètre n'est pas toujours explicitement décrite, il est préférable de n'utiliser aucune de ces spécialités pour éviter un incident fortuit, sauf si une telle utilisation a fait l'objet d'études documentées.

### **B.3. Formes dispersées**

Les formes dispersées, suspensions et émulsions, sont des présentations assez sophistiquées dont la stabilité est conditionnée par une formule précise. Tout emploi sans étude préalable peut aboutir à des déstabilisations mal définies rendant de ce fait le dosage thérapeutique assez aléatoire.

### **B.4. Orientation d'une spécialité sous forme d'un comprimé vers une forme topique**

Il peut survenir des incompatibilités physiques entre les excipients des formes orales et ceux des formes topiques.

### **B.5. Orientation d'une forme topique vers une forme orale**

En complément de ce qui est décrit au paragraphe précédent, il faut ajouter l'existence d'excipients parfaitement inertes physiologiquement lorsqu'ils sont appliqués sur la peau ou les muqueuses mais qui n'ont pas démontré leur innocuité et peuvent devenir dangereux lorsqu'ils sont ingérés, par exemple certains éthers de glycols, certains conservateurs, etc.

Cette orientation est à proscrire.

### **B.6. Orientation d'une forme parentérale vers une forme orale**

Cette pratique est susceptible de provoquer des réactions d'intolérance digestive à l'origine de troubles graves pour le patient, notamment dans le cas où des solvants non aqueux ou des conservateurs, non adaptés à la voie orale, seraient ingérés.

Certaines formes parentérales présentent des pH très acides ou très alcalins pouvant provoquer de très graves lésions irréversibles des muqueuses digestives. Toute utilisation orale d'une forme parentérale doit faire l'objet d'une étude préalable notamment de stabilité dans le tractus gastrointestinal et de biodisponibilité.

### **B.7. Toutes formes non parentérales vers une forme parentérale**

Cette utilisation est à proscrire car faisant courir des risques vitaux aux patients.

**B.8. Formes contenant des microparticules : minigranules, micro et nanocapsules, micro et nanosphères, ... etc.**

La stabilité de telles formes (réalisées pour des raisons de biodisponibilité et/ou d'administration) est fortement conditionnée par leur formulation et l'environnement de la matrice des excipients. Toute utilisation de ces formes fait l'objet d'une étude préalable concernant notamment le maintien de l'intégrité des microparticules et la biodisponibilité de la préparation.

**B.9. Mélanges de spécialités contenant différents principes actifs non référencés dans la bibliographie.**

Ils font l'objet d'études préalables et de demande d'information auprès du fabricant.

**B.10. Toutes spécialités contenant un principe actif présentant un risque toxique important.**

Elles ne sont utilisées que si leur emploi entre dans le cadre du chapitre 7 "Préparation de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel et l'environnement".

**B.11. Conclusion**

Il est plus rationnel de réaliser les préparations à partir de la matière première pure quand cela est possible. L'incorporation d'une spécialité pharmaceutique dans une préparation revêt un caractère exceptionnel lié aux exigences du moment.

En revanche, comme il est indiqué dans le chapitre 1.2.1., il est préférable, dans le cas de certaines préparations injectables (nutrition parentérale, médicaments anticancéreux ou autres), de les réaliser à partir des spécialités pharmaceutiques présentées sous forme injectable (solutions, lyophilisats, poudres, ...).

## **Présence du pharmacien & Contrôle effectif du pharmacien dans une pharmacie à usage intérieur**

*Horaires d'ouverture de la PUI, présence du pharmacien  
et des préparateurs doivent coïncider*



### **Références législatives et réglementaires**

- ✓ Les pharmacies à usage intérieur ne peuvent fonctionner sur chacun de leurs sites d'implantation qu'en présence du pharmacien chargé de la gérance ou de son remplaçant ou d'un pharmacien adjoint mentionné à l'article R. 5125-34 exerçant dans cette pharmacie. (Article R. 5126-14)
- ✓ Les pharmaciens exerçant au sein d'une PUI doivent exercer personnellement leur profession. Ils peuvent se faire aider par des personnes autorisées qui sont placées sous l'autorité technique du pharmacien. (Article L. 5126-5)
- ✓ Le pharmacien gérant de la PUI est responsable des activités autorisées de la PUI et le personnel attaché à la PUI exerce ses fonctions sous l'autorité technique du pharmacien. (Article R. 5126-23)
- ✓ L'exercice personnel auquel est tenu le pharmacien consiste pour celui-ci à exécuter lui-même les actes professionnels ou à en surveiller attentivement l'exécution s'il ne les accomplit pas lui-même. (Article R. 4235-13)
- ✓ Les préparateurs en pharmacie assument leurs tâches sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien. (Article L. 4241-1)
- ✓ Une PUI est notamment chargée d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux stériles. (Articles L. 5126-5 et R. 5126-8)
- ✓ Les préparateurs en pharmacie hospitalière sont autorisés à seconder le pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur ainsi que les pharmaciens qui l'assistent, en ce qui concerne la gestion, l'approvisionnement, la délivrance et la préparation des médicaments, et des dispositifs médicaux stériles. Ils exercent leurs fonctions sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien. (Article L. 4241-13)
- ✓ Le temps de présence du pharmacien chargé de la gérance d'une pharmacie à usage intérieur d'un établissement disposant d'une PUI ne peut être inférieur à cinq demi-journées par semaine. Dans les établissements médico-sociaux, ce temps de présence peut être réduit compte tenu des besoins des personnes accueillies, sans qu'il puisse être inférieur à l'équivalent de deux demi-journées par semaine. Quelles que soient la cause et la durée de l'absence du pharmacien gérant, il est remplacé par un pharmacien soumis aux mêmes obligations de service que le pharmacien qu'il remplace. (Articles R. 5126-42 et R. 5126-43)

## Position de la section H de l'Ordre des pharmaciens

- ▣ Une PUI ne peut pas être ouverte et fonctionner en dehors de la présence du pharmacien. La gestion et l'approvisionnement des médicaments et des dispositifs médicaux stériles, faisant notamment partie des activités d'une PUI, ne peuvent être effectués que sous l'autorité technique et le contrôle effectif du pharmacien, donc en sa présence.
- ▣ Le pharmacien ne peut surveiller attentivement l'exécution des actes pharmaceutiques qu'il n'accomplit pas lui-même que si ses horaires de présence coïncident avec ceux du(es) préparateur(s) et avec les horaires d'ouverture de la PUI.

Février 2009

## Déconditionnement des spécialités pharmaceutiques

*La section H s'est positionnée d'une part pour le développement du conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques par les industriels et d'autre part contre l'utilisation et l'achat, par les établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur, d'automates de préparation des doses individuelles nécessitant un déconditionnement préalable des spécialités pharmaceutiques.*

- ✓ Certains automates de préparation des doses individuelles à administrer nécessitent en effet un déconditionnement des spécialités pharmaceutiques orales. Les médicaments sont déblistérés manuellement ou de façon semi-automatique afin d'alimenter l'automate en "vrac".

Les doses préparées, conservées en dehors de leur emballage industriel d'origine, ne présentent plus la garantie des conditions de conservation, de péremption et d'identité, correspondant à AMM du médicament. Le médicament déblisté est en effet soumis à l'action de la lumière, de l'humidité et des frictions mécaniques, aux risques de confusion, d'altération et de contamination microbiennes ou croisées.

Les doses réétiquetées ne peuvent être réutilisées en cas de modification de posologie ou de changement de traitement et engendrent du gaspillage.

Ce système nécessite par ailleurs une double gestion des conditionnements pour une même spécialité à l'hôpital

- ✕ les conditionnements des doses réétiquetées pour les piluliers,
- ✕ les conditionnements non déblistérés pour les dotations des armoires des services.

Le nouvel étiquetage, apposé par le pharmacien, sur les doses préparées après déconditionnement, engage donc pleinement sa responsabilité par modification de l'AMM du médicament. Ceci n'a d'ailleurs pas été prévu dans le cadre des Bonnes Pratiques de Préparation.

Par ailleurs, le rapport Deloménie, qui comprend des recommandations sur la préparation des doses à administrer, préconise de préparer les doses pour une période maximale de 8 jours et sans opération de déblistérisation totale mais un découpage, le cas échéant, du blister primaire.

- ✓ Un jugement prononcé le 29 mai 2008 par la Cour d'appel de Rouen, sur appel du Ministère public, a condamné un pharmacien officinal pour délit d'exercice non autorisé d'activité pharmaceutique de fabrication. Le pharmacien avait mis en place pour une maison de retraite un système de reblistérisation des médicaments (système Medissimo) impliquant le déconditionnement de l'emballage industriel et le reconditionnement en blister d'alvéoles réétiquetées thermosondées.



La Cour a considéré que cette pratique ne pouvait pas être assimilée à la pratique de préparation des doses par remplissage d'un pilulier, mais qu'elle tombait sous le coup de textes définissant le conditionnement d'une spécialité pharmaceutique nécessitant une AMM pour être commercialisée.

Elle rappelle que le conditionnement primaire d'une spécialité pharmaceutique telle que définie par le CSP fait partie de AMM et que le maintien de son intégrité jusqu'à l'administration au patient permet de donner des garanties tant sur l'identité du produit que sur l'absence de falsification ainsi que sur la bonne conservation du produit.

- ✓ Par contre d'autres automates de préparation des doses individuelles permettent de conserver les formes orales solides dans leur conditionnement hermétique d'origine, protégeant ainsi le médicament et garantissant la durée de péremption établie par l'industriel et conforme à l'AMM. Ils fonctionnent en effet par découpe automatisée des blisters ou utilisation des doses unitaires prédécoupées par l'industriel.

Ces automates, préservant le conditionnement primaire des spécialités pharmaceutiques orales solides et maintenant leur intégrité jusqu'au moment de l'administration au patient, permettent donc de donner à celui-ci toutes les garanties tant sur l'identité du médicament que sur sa bonne conservation.

Il est donc important que les industriels poursuivent leur effort de développement du conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques qu'elles concernent la ville ou l'hôpital et que les établissements de santé privilégient cette présentation dans leurs appels d'offres de médicaments.

Il faut rappeler qu'à la demande du Ministre de la santé, l'AFSSAPS a rédigé - avec un groupe de travail comprenant des professionnels de santé, des industriels et le Ministère de la santé - un cahier des charges du conditionnement unitaire destiné aux industriels afin de les inciter à mettre à disposition des présentations en conditionnement unitaire pour toute spécialité pharmaceutique.

Le bon usage des médicaments doit être favorisé pour tous les patients en ville et l'hôpital, notamment en développant la dispensation à délivrance nominative et la traçabilité qui permettent de sécuriser le circuit.

Or la situation actuelle de la très grande majorité des établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur et des officines de ville ne leur permet pas d'envisager l'acquisition d'automates à court ou même à moyen terme, la dispensation à délivrance nominative y étant elle-même développée lentement faute de moyens. Le développement par l'industrie pharmaceutique du conditionnement unitaire doit ainsi rester une priorité absolue nationale et internationale.

Le développement des doses unitaires est d'ailleurs recommandé par le Conseil de l'Europe et la FDA.

*Septembre 2008*

