

## ANNEXE

### à la décision du 25 octobre 2012 portant modification de la décision du 12 février 2007 relative aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros des aliments médicamenteux

I. Les mots : « Agence française de sécurité sanitaire des aliments » et « agence nationale du médicament vétérinaire » sont remplacés par les mots : « Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ».

II. Le titre de l'annexe de la décision du 12 février 2007 susvisée est ainsi modifié :

Après le mot : « distribution » supprimer les mots : « en gros ».

III. Le préambule de l'annexe de la décision du 12 février 2007 est remplacé par les dispositions suivantes :

#### *Préambule*

« L'aliment médicamenteux est un médicament vétérinaire qui tire son originalité de sa composition. En effet il résulte du mélange d'un prémélange médicamenteux et d'un aliment pour animaux. Comme tout médicament vétérinaire, il est un maillon important de la santé publique au travers de l'alimentation humaine et pour la prévention des zoonoses. Il offre en outre la possibilité de traiter de grands effectifs animaux.

« L'aliment médicamenteux concourt à préserver ou à restaurer la santé animale. Il ne doit présenter aucun caractère nocif pour la santé de l'homme par contamination directe ou du fait de la contamination des denrées d'origine animale destinées à la consommation. De même, sa production et son utilisation s'effectuent dans le respect de l'environnement.

« Au niveau européen, la directive 90/167/CEE du Conseil du 26 mars 1990 établit les conditions de préparation, de mise sur le marché et d'utilisation des aliments médicamenteux dans la Communauté européenne. Les dispositions relatives à l'alimentation animale qui concernent la fraction alimentaire de l'aliment médicamenteux sont traitées notamment, pour les animaux producteurs de denrées, par le Règlement (CE) 183/2005 établissant des exigences en matière d'hygiène des aliments pour animaux qui est entré en vigueur au 1<sup>er</sup> janvier 2006.

« Les dispositions relatives à l'alimentation animale figurent aux articles L. 235-1 et L. 236-1 du code rural et dans l'arrêté du 28 février 2000 modifié relatif à l'agrément et à l'enregistrement de certains établissements et intermédiaires dans le secteur de l'alimentation animale.

« Les dispositions européennes concernant l'aliment médicamenteux ont été transposées en droit français dans la partie législative et réglementaire du code de la santé publique. L'aliment médicamenteux y est considéré comme un médicament vétérinaire de la fabrication ou importation à la distribution au détail avec des dispositions réglementaires spécifiques par rapport aux autres médicaments vétérinaires en matière d'autorisation de mise sur le marché, d'établissement de fabrication et de distribution ou de règles de prescription.

« Les bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros et au détail figurent au rang de ces dispositions spécifiques. Elles s'appliquent à tous les établissements et opérations concernant l'aliment médicamenteux requérant l'autorisation administrative prévue à l'article L. 5142-2 du code de la santé publique.

« Les bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros et au détail sont présentées en deux parties :  
« - des dispositions générales relatives à l'organisation, à la conception des établissements, à la conduite des fabrications et de la distribution en gros et au détail, au personnel et à la documentation ;

« - des lignes directrices particulières apportant des précisions techniques complémentaires.

« La première partie est subdivisée en chapitres, en tête desquels figure une rubrique "PRINCIPE". Cette rubrique souligne les objectifs d'assurance de la qualité de ces chapitres. Le corps du chapitre détaille, quant à lui, les points importants qui doivent être considérés par les intéressés lors de la mise en œuvre de ces principes.

« Tout au long de ce guide, il est postulé que les exigences relatives à la sécurité, à la qualité et à l'efficacité des médicaments vétérinaires sont systématiquement prises en compte dans toutes les dispositions adoptées en matière de production, de contrôle des lots, de traçabilité et de distribution par le pharmacien ou vétérinaire en charge de la responsabilité de l'établissement.

« Il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans ce guide sont en mesure de répondre aux principes d'assurance de la qualité, notamment des démarches volontaires de certification de conformité à des référentiels validés et reconnus. Ce guide ne doit en aucune façon freiner l'évolution des technologies ou empêcher l'émergence de nouvelles techniques ou de nouveaux concepts à condition qu'ils aient été validés et qu'ils procurent un niveau de garantie au moins équivalent à celui prévu par ce guide.

« Ce guide n'est pas destiné à traiter les questions relevant d'autres dispositions législatives ou réglementaires. »

IV. Le glossaire de l'annexe de la décision du 12 février 2007 susvisée est ainsi modifié :

1° il complété par deux définitions « Distribution au détail » et « Distributeur au détail autre que le fabricant » insérées après la définition « Contrôle en cours de fabrication » et ainsi rédigées :

« *Distribution au détail* : toutes les opérations intervenant, à la suite de la fabrication, chez un fabricant ou chez un distributeur d'aliments médicamenteux pour assurer la délivrance de l'aliment médicamenteux à l'utilisateur final, notamment la prise de commande de l'aliment médicamenteux (validation, vérification des documents), la livraison, le transport, la traçabilité et la tenue des documents justificatifs (ordonnance, commande, documents de livraison) ainsi que les opérations de stockage afférentes.

« *Distributeur au détail autre que le fabricant* : toute personne physique ou morale autorisée à délivrer à l'utilisateur final des aliments médicamenteux conditionnés, à savoir les pharmaciens d'officine, les vétérinaires exerçant en domicile professionnel, les groupements mentionnés à l'article L.5143-6 du code de la santé publique ainsi que les distributeurs d'aliments médicamenteux tels que définis au 13° de l'article R. 5142-1 du code de la santé publique. »

2° un dernier tiret ainsi rédigé est ajouté à la fin de la définition « personne habilitée à détenir des aliments médicamenteux » :

« - tout détenteur d'animaux présentant une ordonnance rédigée par un vétérinaire conformément à l'article R. 5141-111 du code de la santé publique et utilisateur final de l'aliment médicamenteux. »

V. Le chapitre I Gestion de la qualité de l'annexe de la décision du 12 février 2007 susvisée est modifié comme suit :

1° le point 1.9.9 est ainsi rédigé :

« 1.9.9. une procédure de rappel est établie et testée régulièrement, au moins une fois par an ; »

2° Il est ajouté un point 1.9.10 ainsi rédigé :

« 1.9.10 la distribution en gros est subordonnée à la réception préalable d'un bon de commande ; la délivrance au détail est subordonnée à la réception préalable d'une ordonnance. »

VI. Le chapitre II Personnel de l'annexe de la décision du 12 février 2007 susvisée est modifié comme suit :

Au point 2.5.4 le deuxième tiret est ainsi rédigé :

« - que l'importation a été autorisée, le cas échéant, par le directeur général de l'Anses conformément à l'article R. 5141-123 du code de la santé publique ou qu'il dispose du certificat mentionné à l'article R. 5141-125 du code de la santé publique ; »

VII. Le chapitre IV Documents de l'annexe de la décision du 12 février 2007 susvisée est modifié comme suit :

1° Le point 4.16 est ainsi rédigé

« 4.16. Les formules de fabrication préétablies sont des documents garantissant la traçabilité et la répétabilité du procédé de fabrication. Les aliments médicamenteux ne peuvent être fabriqués qu'à partir d'un seul prémélange médicamenteux ; toutefois, certains aliments médicamenteux peuvent inclure plusieurs prémélanges médicamenteux sur prescription expresse d'un vétérinaire. Quelques formules de fabrication préétablies incluant plusieurs prémélanges médicamenteux peuvent être documentées sur la base d'un historique des commandes et de la vérification de la maîtrise du procédé. »

2° Le dernier tiret du point 4.24 est ainsi rédigé

« - la cession des aliments médicamenteux avec la description du circuit depuis la commande jusqu'à l'expédition au destinataire et les justificatifs nécessaires à toute commande, expédition ou délivrance. »

3° le point 4.28 est ainsi rédigé :

« 4.28. Les enregistrements de cession comportent sur un même document les mentions prévues à l'article R. 5142-58 :

« a) la date de fabrication ou d'acquisition et celle de la cession ou de la délivrance ;

« b) la dénomination commerciale ou, à défaut la nature ainsi que la quantité d'aliment médicamenteux acquis et cédé ou délivré ;

« c) le numéro de lot et la date de péremption ;

« d) le nom et l'adresse du fabricant ou du distributeur, fournisseur des aliments médicamenteux, le cas échéant ;

« e) le nom du vétérinaire prescripteur pour la délivrance au détail ;

« f) le nom et l'adresse du destinataire, l'éleveur ou le détenteur des animaux ou le distributeur des aliments médicamenteux. »

4° Il est ajouté deux points 4.33 et 4.34 ainsi rédigés

« 4.33 Documents liés à la distribution en gros

« Les documents justifiant les cessions à un autre fabricant ou à un distributeur d'aliments médicamenteux comportent les renseignements nécessaires aux enregistrements par ce dernier des informations prévues au point 4.28.

« Ces documents sont fournis sur support papier ou sous format électronique. L'utilisation de la télécopie ne remplace pas la présentation d'un document original.

« Ces documents sont archivés dans des conditions garantissant la conservation des données pour pouvoir être présentés aux autorités compétentes. (cf. 4.8, 7.19 et ligne directrice particulière n°3) »

« 4.34 Documents liés à la distribution au détail

« Les ordonnances rédigées en application des I, III et V de l'article R. 5141-111 du code de la santé publique justifient la délivrance des aliments médicamenteux à un utilisateur. Elles comportent les renseignements nécessaires aux enregistrements prévus au point 4.28. L'utilisation de la télécopie ne remplace pas la présentation d'un document original.

« L'ordonnance est retournée à l'utilisateur dans les conditions mentionnées au point 7.18. »

VII. Le chapitre V Production de l'annexe de la décision du 12 février 2007 susvisée est modifié comme suit :

1° Au point 5.11 le mot : « pas » est inséré après le mot : font » ;

2° Le k) du point 5.14 est ainsi rédigé :

« k) la maîtrise de l'étape d'incorporation du prémélange médicamenteux. » ;

3° Le point 5.26 est ainsi rédigé

« 5.26. Les prémélanges médicamenteux peuvent être utilisés en fabrication jusqu'à leur date de péremption, dans les limites des préconisations de l'autorisation de mise sur le marché (cf. 4.13) en particulier la durée de conservation après ouverture. »

4° Le point 5.48 est supprimé

5° Le paragraphe « recyclage des produits en usine » est ainsi rédigé :

#### **« Retraitement et recyclage des produits en usine**

« 5.48. Sont considérés comme produits à recycler ou à retraiter, les aliments médicamenteux restés sous le contrôle du fabricant, que ceux-ci présentent ou non un défaut par rapport aux spécifications. Le recyclage ou le retraitement peuvent concerner des fractions de lots ou des lots entiers.

« 5.49. Le recyclage ou le retraitement de tout ou partie d'un lot d'aliments médicamenteux est possible. Il est effectué selon une procédure établie, dans le respect des règles suivantes :

« a) le recyclage des aliments médicamenteux est interdit dans les aliments non médicamenteux.

« b) l'incorporation d'un aliment médicamenteux dans un autre aliment médicamenteux comportant le ou les mêmes principes actifs. Dans le cas où un même prémélange fait l'objet d'AMM distinctes pour un même principe actif et des espèces de destination différentes, le recyclage est possible sans distinction des espèces de destination. Dans tous les cas la teneur en principe actif est conforme à la prescription.

« c) La date de péremption du nouvel aliment médicamenteux tient compte de celle de l'aliment médicamenteux recyclé ou retraité.

« 5.50. Les lots d'aliments médicamenteux ayant fait l'objet d'un retour sont détruits s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant. Les fabricants ne peuvent plus garantir la qualité des aliments médicamenteux dès lors qu'ils ont été placés dans les silos des destinataires.

« La remise en vente, le réétiquetage des lots d'aliments médicamenteux susceptibles d'être retraités ne peuvent être envisagés qu'après un examen critique effectué par la personne habilitée, selon une procédure écrite. Lors de cet examen, la nature du produit, les conditions de stockage, son état et l'historique de la situation ainsi que le temps écoulé depuis sa livraison, sont pris en considération. Ces produits ne doivent pas être jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation s'il subsiste le moindre doute sur leur qualité.

« Toute action entreprise est enregistrée. »

VIII. Le chapitre VI Contrôle de la qualité de l'annexe de la décision du 12 février 2007 susvisée est ainsi modifié :

Le point 6.20 est ainsi rédigé :

« 6.20. Un plan de contrôle adapté à l'activité de l'établissement est établi, il comporte :

« - un contrôle annuel avec au minimum un test d'homogénéité et un test de contamination croisée dont les mises en œuvre sont détaillées respectivement dans les lignes directrice n°1 et 2 ,

« - un contrôle de routine portant au moins sur la vérification des prémélanges médicamenteux utilisés et de leur taux d'incorporation,

« - un contrôle périodique permettant d'évaluer le processus de fabrication et dont la mise en œuvre est détaillée dans la ligne directrice n°4.

« Dans tous les cas, ces contrôles sont représentatifs de la variété des productions. »

IX. Le chapitre VII Distribution en gros de l'annexe de la décision du 12 février 2007 susvisée est ainsi modifié :

VIII. 1° Le titre du chapitre est ainsi modifié :

Après le mot : « distribution » supprimer les mots : « en gros ».

2° le paragraphe Principe est ainsi rédigé :

#### **« Principe**

« La distribution en gros des aliments médicamenteux peut être assurée par le fabricant lui-même ou par un tiers autorisé. Elle comporte des opérations relevant de la distribution en gros lorsque les aliments médicamenteux sont cédés, soit à un établissement pharmaceutique de distribution en gros de médicament vétérinaire ou à un distributeur d'aliment médicamenteux, soit à un ayant droit de la distribution au détail (pharmacien d'officine, vétérinaire mentionné à l'article L. 5143-2 du code de la santé publique ou groupement d'éleveurs agréé mentionné à l'article L. 5143-6).

« Un distributeur d'aliments médicamenteux ne peut détenir physiquement que des aliments médicamenteux conditionnés au préalable par un fabricant, généralement en sacs. Les opérations de conditionnement, la division d'un container sont réservées aux fabricants d'aliments médicamenteux.

« Un distributeur d'aliments médicamenteux ne peut commander un aliment médicamenteux comportant plusieurs prémélanges médicamenteux que lorsqu'il est en possession de la prescription correspondante. En conséquence la détention de tels aliments médicamenteux doit pouvoir être justifiée par la présentation de l'ordonnance correspondante.

« La mise sur le marché des aliments médicamenteux ne fait pas intervenir un exploitant, tel que défini à l'article R.5142-1 du code de la santé publique. Le suivi et, le cas échéant, le retrait des lots défectueux ou consécutif à une suspension ou une suppression d'autorisation de mise sur le marché sont donc assurés par celui qui distribue l'aliment médicamenteux, en lien avec le fabricant de l'aliment médicamenteux et l'exploitant du prémélange médicamenteux.

« Le distributeur d'aliments médicamenteux prévoit des moyens suffisants et adaptés à cette activité. Il prend les mesures nécessaires en matière d'organisation et au plan technique pour s'assurer que l'approvisionnement, le stockage, le transport et la délivrance d'aliments médicamenteux sont conformes à la réglementation pharmaceutique et à celle relative l'alimentation animale, en évitant les erreurs et les contaminations croisées.

« La distribution au détail des aliments médicamenteux est assurée par le fabricant lui-même ou par une autre personne physique ou morale autorisée à délivrer au détail. L'établissement agit en tant que distributeur au détail lorsqu'il assure la délivrance directement ou par un intermédiaire dans les conditions de colisage fixées au II de l'article R. 5141-112. L'aliment médicamenteux peut être livré en vrac ou pré-emballé en sacs ou contenants souples de grand volume. L'étiquetage des contenants est adapté au volume et aux conditions de transport pour garantir l'identification de l'aliment médicamenteux, sa conservation et son utilisation dans les conditions optimales et le respect de la prescription. »

2° Au point 7.9 ,

- a) à la fin du premier tiret après les mots : « les animaux » ajouter les mots : « ou détenteur des animaux » ;
- b) supprimer le deuxième tiret.

3° Après le point 7.14 il est inséré un paragraphe intitulé Délivrance au détail ainsi rédigé :

### **Délivrance au détail**

« 7.15. La délivrance au détail est subordonnée à la présentation de deux exemplaires répondant aux exigences du code de la santé publique et du code rural et de la pêche maritime quant au format et au libellé de la prescription. L'ordonnance est remise par l'utilisateur ou détenteur des animaux.

« 7.16. La délivrance au détail est confiée à du personnel désigné et formé pour cette activité. Toute difficulté est signalée au responsable pharmaceutique et la délivrance stoppée dans l'attente de ses instructions.

« 7.17. Lors de la délivrance au détail des aliments médicamenteux, il est procédé :

« - à la vérification de l'adéquation de l'aliment médicamenteux à la prescription (étiquetage, composition et quantité),

« - au report sur les exemplaires de la prescription, celui conservé par l'établissement de distribution et celui retourné au destinataire final (utilisateur ou détenteur des animaux), des mentions prévues à l'article R. 5141-112, à savoir la date de la délivrance, le numéro d'enregistrement, la quantité délivrée ainsi que le cas échéant les coordonnées de l'intermédiaire qui assure la livraison.

« 7.18 L'exemplaire de l'ordonnance destiné à l'utilisateur ou au détenteur des animaux est remis à ce dernier avec les aliments médicamenteux ou au transporteur qui en assure la livraison.

« 7.19 L'archivage des ordonnances par l'établissement qui assure la délivrance permet d'assurer un suivi chronologique pendant cinq ans à compter de la date de la délivrance. Celles-ci sont mises à la disposition des agents de l'autorité administrative compétente.

4° Dans l'intitulé du paragraphe Livraison en gros d'aliments médicamenteux, supprimer les mots : »en gros »

5° les points 7.15, 7.16, 7.17 deviennent respectivement 7.20, 7.21, 7.22.

X. Le chapitre VIII Transport et analyse de l'annexe de la décision du 12 février 2007 susvisée est ainsi rédigé

### **CHAPITRE VIII**

#### **Opérations réalisées par des tiers**

##### **Principe**

« Lorsque les fabricants d'aliments médicamenteux sous-traitent la fabrication d'un aliment médicamenteux, la préparation complète est assurée par le sous-traitant, également établissement pharmaceutique fabricant d'aliment médicamenteux.

« Les analyses et le transport d'aliments médicamenteux peuvent être confiés à des entreprises n'ayant pas le statut d'établissement pharmaceutique vétérinaire, ci après dénommées cocontractant.

« Le sous-traitant ou le cocontractant respecte les principes et lignes directrices des présentes bonnes pratiques de fabrication et de distribution pour ce qui le concerne.

« Lorsque des analyses particulières ou le transport d'aliments médicamenteux sont confiés à une autre entreprise, ces opérations sont identifiées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible d'aboutir à un travail de qualité insuffisante.

« Un contrat écrit est établi entre l'établissement pharmaceutique vétérinaire donneur d'ordre et le sous-traitant ou le cocontractant en vue de fixer les obligations de chaque partie.

« Le sous-traitant ou le cocontractant ne peut sous-traiter tout ou partie du travail confié par le donneur d'ordre, sans y avoir été, au préalable, autorisé par écrit par celui-ci.

### **Généralités**

« 8.1. Les opérations confiées sont couvertes par un contrat écrit qui spécifie les dispositions techniques prises à leur sujet, il est tenu à la disposition des autorités compétentes.

#### **L'établissement pharmaceutique vétérinaire donneur d'ordre**

« 8.2. Il appartient au donneur d'ordre :

« - d'évaluer la capacité de son sous-traitant ou cocontractant à réaliser correctement le travail demandé. Il est aussi de sa responsabilité de s'assurer, par contrat, que les principes des présentes bonnes pratiques de fabrication et de distribution sont respectés ;

« - de lui procurer toute l'information nécessaire à la réalisation correcte des opérations sous contrat, et ce en conformité avec toute autre exigence légale ;

« - de s'assurer qu'il est pleinement conscient de tous les problèmes liés au travail demandé, problèmes qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, son matériel, son personnel ou d'autres produits ou articles ;

« - de s'assurer que toutes les analyses qui sont réalisées respectent les méthodes qu'il a approuvées et les spécifications qu'il a définies.

« - de s'assurer que les aliments médicamenteux qui sont fabriqués et lui sont livrés répondent bien à leurs spécifications.

#### **L'établissement pharmaceutique vétérinaire sous-traitant ou le cocontractant**

« 8.3. Le sous-traitant ou cocontractant possède des locaux et du matériel adéquats, une expérience et une connaissance suffisantes ainsi qu'un personnel compétent en vue d'effectuer de façon satisfaisante le travail demandé par l'établissement pharmaceutique vétérinaire donneur d'ordre. La fabrication d'aliments médicamenteux en sous-traitance ne peut être effectuée que par un fabricant titulaire d'une autorisation administrative d'ouverture telle que prévue à l'article L. 5142-2 du code de la santé publique et répondant à la définition du 13° de l'article R. 5142-1 du même code.

« L'enregistrement des échanges d'aliments médicamenteux entre le donneur d'ordre et le sous-traitant reprend les mentions prévues au point 4.28.

« 8.4. En cas de sous-traitance à une tierce partie, les dispositions prises entre le cocontractant et le sous-traitant garantissent que les informations concernant le transport ou l'analyse sont disponibles de la même façon que dans le premier contrat.

### **Le contrat**

« 8.5. Le contrat écrit précise les responsabilités respectives des deux parties et les clauses techniques. Les dispositions relatives à la fabrication des aliments médicamenteux sont visées par les responsables pharmaceutiques des deux parties. Le contrat détaille les opérations de fabrication sous-traitées (achat ou fourniture des matières premières, des prémélanges médicamenteux et des articles de conditionnement, conditions de production, réalisation des prélèvements et des contrôles qualité, transport). La fabrication est sous-traitée dans sa totalité, c'est-à-dire jusqu'à l'obtention du produit fini.

« Le contrat prévoit une disposition autorisant la visite des locaux de l'entreprise en charge des analyses ou du transport et l'évaluation du matériel concerné, par la personne désignée de l'établissement pharmaceutique vétérinaire donneur d'ordre.

« Il précise que le cocontractant et le sous-traitant sont soumis aux inspections des autorités compétentes. Le contrat écrit est tenu à la disposition des autorisés compétentes.

« 8.6. Les dossiers de fabrication, d'analyse et de distribution, ainsi que les échantillons sont conservés par le donneur d'ordre ou immédiatement accessibles à sa demande. »

XI. L'annexe de la décision du 12 février 2007 susvisée est complétée par une ligne directrice n°4 ainsi rédigée :

## **LIGNE DIRECTRICE N°4**

### **Contrôle analytique**

#### **1. Objectif**

« Le contrôle analytique périodique consiste en un contrôle analytique de la teneur en principe actif des aliments médicamenteux fabriqués. Les résultats permettent d'évaluer la performance des procédés de fabrication dans les outils industriels afin d'assurer une distribution d'aliments médicamenteux respectant la posologie prévue par la prescription en fonction de l'autorisation de mise sur le marché des prémélanges médicamenteux. Le contrôle analytique de la teneur en principe actif des aliments médicamenteux est complémentaire du test d'homogénéité et participe à la validation des procédés de fabrication.

« Ce contrôle concourt à garantir une sécurité de l'usage des aliments médicamenteux en élevage notamment l'efficacité des traitements et l'absence de caractère nocif pour l'homme, l'animal ou l'environnement.

#### **2. Principe**

« Le contrôle analytique de la teneur en principe actif permet d'évaluer la performance des outils industriels sur l'ensemble des lignes de production.

« Les aliments médicamenteux testés sont représentatifs des productions réalisées tant en terme de substances actives incorporées, que d'équipements utilisés ou de présentation (farine, granulés, miettes...).

« L'analyse de substances actives dans les aliments médicamenteux est rendue difficile par leur composition qui comprend essentiellement un support alimentaire à base de céréales. Le plan de contrôle prend en compte les molécules pour lesquelles l'analyse permet un résultat exploitable, compte tenu des rendements d'extraction.

« Les étapes de granulation induisent un échauffement des produits qui peut conduire à la transformation ou l'altération des substances actives. Des aliments médicamenteux ayant subi ce type de traitement sont inclus de manière significative dans le plan de contrôle analytique.

#### **3. Plan de contrôle analytique périodique**

« Un plan de contrôle analytique périodique est adopté annuellement dans chaque établissement en fonction des prémélanges médicamenteux utilisés et des équipements disponibles. Il est visé par le responsable pharmaceutique.

« Ce plan de contrôle détermine un ensemble de substances actives pour lesquels des méthodes analytiques sont disponibles avec des rendements d'extraction élevés ou à défaut des rendements d'extraction dont la répétabilité a été validée, permettant ainsi une interprétation satisfaisante des résultats. Il décline les formules de fabrication incorporant ces substances actives retenues et les dates de prélèvement et de contrôle. Il inclut des aliments médicamenteux comprenant des étapes de granulation.

« Chaque formule de fabrication retenue a fait l'objet, au préalable, d'une validation, telle que prévue au point 5.17 confortée, par l'obtention a minima de trois contrôles analytiques consécutifs conformes avant son intégration dans le plan de contrôle analytique périodique.

« La fréquence des contrôles analytiques dépend des volumes produits dans l'établissement. Les contrôles analytiques sont réalisés à raison de :

- « - un contrôle analytique par trimestre dans les établissements fabriquant moins de 2000 tonnes par an ;
- « - deux contrôles analytiques par trimestre dans les établissements fabriquant entre 2000 tonnes et 8000 tonnes par an ;
- « - un contrôle analytique par mois dans les établissements fabriquant plus de 8000 tonnes par an.

« Le tonnage qui sert de référence au calcul de la fréquence des contrôles est celui réalisé l'année précédente et déclaré dans l'état annuel mentionné à l'article R. 5142-42 du code de la santé publique.

#### **4. Prélèvements et traitement des échantillons**

« Le plan d'échantillonnage est validé pour garantir la représentativité des échantillons. Le choix du nombre et de la taille des prélèvements constituant l'échantillon à analyser est fondé sur un référentiel valide et des procédures approuvées.

« Chaque prélèvement ne peut être inférieur à 100 grammes. Le nombre de prélèvements ne peut être inférieur à trois prélevés en début, milieu et fin de production. Il est souhaitable de réaliser les prélèvements en fin de chaîne de fabrication y compris la granulation et le conditionnement.

« Chaque échantillon est homogénéisé et une partie aliquote est prélevée pour reconstituer un échantillon moyen de 100 g.

#### **5. Interprétation des résultats**

« L'interprétation des résultats tient compte de la conclusion du dernier test d'homogénéité, de la validation de la méthode analytique notamment du rendement d'extraction de la substance active dans l'aliment médicamenteux ainsi que de la concentration, du taux d'incorporation et des conditions d'incorporation des prémélanges médicamenteux.

« Le résultat est considéré comme conforme si la teneur en principe actif est comprise entre 80% et 110 % de la teneur théorique.

« Le résultat est considéré comme acceptable si la teneur en principe actif est comprise entre 70% et 115 % de la teneur théorique, sous réserve que les résultats précédents ou suivants, du plan de contrôle analytique périodique, sur la même substance active soient conformes.

- « Tout résultat non conforme fait l'objet d'une enquête portant sur :
- « - les modalités de prélèvement ;
  - « - la méthode analytique et notamment le rendement d'extraction ;
  - « - le taux d'incorporation du prémélange médicamenteux ainsi que la conception du dispositif d'incorporation ;
  - « - les différentes étapes de fabrication et notamment les phases de transfert entre les équipements et les étapes de granulation.

« Cette enquête conclut en proposant des mesures correctives qui sont intégrées dans la programmation du plan de contrôle analytique périodique. »