

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE

Décision du 12 février 2007 relative aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros des aliments médicamenteux

NOR : AGRD0700539S

La directrice générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments,
Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5142-3, R. 5142-1 et R. 5142-42,

Décide :

Art. 1^{er}. – Les bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros des aliments médicamenteux, prévues à l'article L. 5142-3 du code de la santé publique auxquelles se conforment les établissements mentionnés aux 11^o à 14^o de l'article R. 5142-1 du même code, sont décrites en annexe de la présente décision.

Art. 2. – Les établissements visés à l'article 1^{er} et autorisés à la date de parution de la présente décision disposent d'un délai d'un an à compter de la publication au *Journal officiel* de la République française de cette décision pour se conformer aux dispositions figurant dans son annexe.

Art. 3. – Le directeur général de la santé, le directeur général de l'alimentation et le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente décision ainsi que de son annexe, qui seront publiées au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 12 février 2007.

P. BRIAND

A N N E X E

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION ET DE DISTRIBUTION EN GROS DES ALIMENTS MÉDICAMENTEUX

Préambule

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 européennes concernant l'aliment médicamenteux ont été transposées en droit français dans les parties 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 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. 5142-1 du code de la santé publique.

Les bonnes pratiques de fabrication et de distribution sont présentées en deux parties :

- des dispositions générales relatives à l'organisation, à la conception des établissements, à la conduite des fabrications, 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 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 ne traite pas de la délivrance des aliments médicamenteux à l'utilisateur final. De même, il n'est pas destiné à traiter les questions relevant d'autres dispositions législatives ou réglementaires.

Glossaire

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

Aliment médicamenteux : cf. 5^o de l'article L. 5141-2 du code de la santé publique.

Tout médicament vétérinaire constitué à partir d'un mélange d'aliment et de prémélange médicamenteux, présenté pour être administré aux animaux sans transformation dans un but thérapeutique, préventif ou curatif, au sens de l'alinéa premier de l'article L. 5111-1 du code de la santé publique.

Article de conditionnement : élément destiné à contenir l'aliment médicamenteux, à lui assurer une protection essentiellement physique et à porter les informations nécessaires à son emploi. Il participe ainsi à sa conservation, à son identification et à sa bonne utilisation.

Audit : l'audit est une intervention réalisée par des personnes extérieures à l'établissement afin de déterminer la conformité ou la non-conformité de l'établissement aux présentes bonnes pratiques et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires.

Auto-inspection : l'auto-inspection, réalisée par des personnes compétentes de l'établissement, a pour but de déterminer la conformité ou la non-conformité aux présentes bonnes pratiques et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires. Le terme d'audit interne peut également être utilisé.

Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) : autorisation administrative mentionnée à l'article L. 5141-10 du code de la santé publique.

Autorisation de mise sur le marché (AMM) : autorisation administrative mentionnée à l'article L. 5141-5 du même code.

Bilan comparatif : comparaison des quantités de produits réellement obtenues ou utilisées aux quantités théoriques, compte tenu des variations normales.

Comptes rendus : documents destinés au dossier de lot, qui avec les relevés ou enregistrements, retracent l'historique de chaque lot de produit jusqu'à la distribution, ainsi que tous les autres éléments influençant la qualité du produit final.

Conditionnement : toutes les opérations que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini, y compris la répartition et l'étiquetage.

Contamination croisée : contamination d'un aliment médicamenteux par un autre produit ou d'un autre produit par un aliment médicamenteux, notamment la présence fortuite dans un lot d'une fraction résiduelle d'un autre lot précédemment produit.

Contrôle de la qualité : ensemble des opérations concourant à l'évaluation de la qualité attendue des aliments médicamenteux avant leur mise sur le marché. Ces opérations comprennent notamment l'évaluation du procédé de fabrication, l'échantillonnage, l'établissement et la vérification des spécifications, la conduite des analyses, la surveillance de l'environnement de la production, la présentation des résultats avec une décision explicite sur la qualité des produits contrôlés (matières premières, articles de conditionnement, produit vrac et produit fini).

Contrôle en cours de fabrication : contrôle effectué au cours de la fabrication d'un aliment médicamenteux en vue de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le processus afin de s'assurer qu'il est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément du contrôle en cours de fabrication.

Distribution en gros des aliments médicamenteux : toutes les opérations intervenant à la suite de la fabrication d'un aliment médicamenteux hors la mise à disposition de l'utilisateur final, notamment la fourniture à un distributeur et en corollaire l'acquisition par ce dernier ainsi que le stockage, la préparation des commandes, le transport, la traçabilité des aliments médicamenteux et des documents justificatifs (commandes et documents de livraison).

Dossier de conditionnement de lot : ensemble des informations sous forme papier ou informatique et des documents décrivant le déroulement du conditionnement d'un lot ou d'une partie de lot spécifique, le personnel concerné, les articles et le matériel utilisés et permettant d'assurer la traçabilité du lot ou de la partie de lot conditionné.

Dossier de fabrication de lot : ensemble des informations sous forme papier ou informatique et des documents décrivant le déroulement de la fabrication d'un lot, le personnel concerné, les matières premières et le matériel utilisés et permettant d'assurer la traçabilité du lot. Les données constituant les éléments du dossier de lot peuvent être conservés dans des fichiers séparés mais restent accessibles sur requête.

Enregistrement : transcription des informations sur des supports papier ou électroniques, destinée au dossier de lot, retraçant l'historique de chaque lot de produit jusqu'à la distribution, ainsi que tous les éléments influençant la qualité du produit final.

Le terme de relevé peut également s'appliquer à des enregistrements.

Étalonnage : ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, 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.

Fabricant : titulaire de l'autorisation administrative prévue à l'article L. 5142-2 du code de la santé publique ou de l'autorisation de fabrication prévue à l'article 4 de la directive 90/167/CEE.

Fabrication : toutes les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, le stockage, ainsi que les contrôles correspondants.

Lot : ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une même série d'opérations de fabrication. Dans le cas d'un procédé de production continue, le lot est l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

Matière première : tout produit entrant dans la préparation d'un aliment médicamenteux à l'exclusion des articles de conditionnement et des prémélanges médicamenteux (matière première pour aliments des animaux, additifs, agents technologiques, ...).

Médicament vétérinaire : suivant les dispositions combinées des articles L. 5141-1 et L. 5141-2 du code de la santé publique, on entend par médicament vétérinaire toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical.

Numéro de lot : inscription (numérique, alphabétique ou alphanumérique) qui identifie un lot.

Organisation de la qualité : l'organisation de la qualité couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les aliments médicamenteux fabriqués et distribués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'organisation de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication et de distribution mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide.

Personne habilitée à détenir des aliments médicamenteux :

- tout fabricant ou distributeur d'aliment médicamenteux autorisé conformément à l'article L. 5141-2 du code de la santé publique ;
- tout pharmacien d'officine, ou vétérinaire répondant aux critères définis par l'article L. 5143-2 du code de la santé publique ;
- tout groupement agréé, répondant aux dispositions de l'article L. 5143-6 du code de la santé publique ;
- toute personne présentant une ordonnance rédigée par un vétérinaire conformément à l'article R. 5141-111 du code de la santé publique.

Prémélange médicamenteux : cf. 4^o de l'article L. 5141-2 du code de la santé publique.

Tout médicament vétérinaire préparé à l'avance et exclusivement destiné à la fabrication ultérieure d'aliment médicamenteux.

Procédure : description des opérations à effectuer, des précautions ou des mesures à prendre, dans un domaine directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des aliments médicamenteux.

Production : toutes les opérations concernant la préparation d'un aliment médicamenteux, depuis la réception des matières premières, des prémélanges médicamenteux et des articles de conditionnement jusqu'à l'obtention du produit fini, y compris le conditionnement du produit.

Produit fini : aliment médicamenteux qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement, le cas échéant.

Les aliments médicamenteux en vrac destinés à la commercialisation sans conditionnement en sac deviennent des produits finis.

Produits refusés : produits réceptionnés (prémélanges médicamenteux, articles de conditionnement, aliments médicamenteux provenant d'un autre établissement...) qui ne répondent pas aux spécifications préétablies et qui ne peuvent pas être mis en conformité avec celles-ci.

Qualification : opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus.

Recyclage : introduction, dans un ou plusieurs autres lots et à un stade défini de la fabrication, de la totalité ou d'une partie d'un lot précédent ayant un niveau de qualité similaire.

Relevé : cf. enregistrement.

Responsable pharmaceutique : le pharmacien ou vétérinaire responsable tel que défini à l'article L. 5142-1 du code de la santé publique ou, pour les établissements qui ont opté pour le statut dérogatoire mentionné au dernier alinéa de l'article L. 5142-1 du même code, le pharmacien ou vétérinaire lié par convention mentionné à l'article R. 5142-54.

Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : le document technique mentionné à l'article R. 5141-15 du code de la santé publique figurant en annexe de l'autorisation de mise sur le marché et qui regroupe les informations administratives, pharmaceutiques et cliniques approuvées par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur la base des données expérimentales fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Retour : reprise d'un aliment médicamenteux par le fabricant ou le distributeur, que celui-ci présente ou non un défaut de fabrication.

Retraitement : réutilisation à un certain stade de la production, de la totalité ou d'une partie d'un lot d'aliment médicamenteux qui n'est pas sorti de l'usine, de qualité non conforme, en vue de lui conférer la qualité requise par une ou plusieurs opérations supplémentaires.

Spécifications : ensemble des exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés et les produits obtenus au cours de la fabrication ainsi que les produits finis. Les spécifications servent de base à l'évaluation de la qualité des aliments médicamenteux. Dans le cas de l'incorporation de matières premières liquides, le taux et les modalités d'incorporation de ces dernières ne doivent affecter ni la biodisponibilité de l'aliment médicamenteux, ni la qualité du mélange (colmatage), ni les possibilités de vidange de la mélangeuse.

Système : est utilisé dans le sens d'un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.

Système informatisé : système électronique comprenant la saisie de données, le traitement et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique.

Traitement : ensemble des opérations appliquées aux matières premières et aux prémélanges médicamenteux, au cours de la production d'un aliment médicamenteux.

Validation : établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, prémélange médicamenteux, article de conditionnement, produit, activité ou système permette réellement d'atteindre les résultats escomptés.

PREMIÈRE PARTIE

RÈGLES GÉNÉRALES

CHAPITRE I^{er}

Gestion de la qualité

Principe

Sans préjudice de la responsabilité du vétérinaire ayant assuré la prescription de l'aliment médicamenteux, le responsable pharmaceutique d'un établissement de fabrication, d'importation ou de distribution d'aliments médicamenteux est garant, dans la limite de ses attributions définies par l'article R. 5142-35 ou l'article R. 5142-54 du code de la santé publique, de la production et de la distribution des aliments médicamenteux de façon à :

- ne pas compromettre l'efficacité des aliments médicamenteux ;
- ne pas exposer les animaux à un risque lié à des manquements en matière de sécurité ou de qualité ni les consommateurs de denrées alimentaires d'origine animale à des effets nocifs directs induits par ces manquements.

La réalisation de cet objectif de qualité engage, outre la responsabilité de ce pharmacien ou vétérinaire, celle de la direction de l'entreprise et requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, ainsi que ceux de ses fournisseurs et distributeurs.

Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit se doter d'une organisation de la qualité mise en œuvre et effectivement contrôlée, organisation qui inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication et distribution, et donc de contrôle de la qualité.

L'organisation de la qualité repose sur une documentation complète et est dirigée avec efficacité. Le personnel qui y est affecté est compétent et en nombre suffisant.

Les locaux et le matériel sont adaptés à leur usage.

Organisation de la qualité

1.1. L'organisation de la qualité, les bonnes pratiques de fabrication, de distribution et le contrôle de la qualité sont liés. Ils sont décrits ci-dessous en vue d'insister sur leurs relations réciproques et sur leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des aliments médicamenteux.

1.2. L'organisation de la qualité couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les aliments médicamenteux fabriqués et distribués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'organisation de la qualité comprend donc notamment les bonnes pratiques de fabrication et de distribution.

1.3. Une organisation de la qualité appropriée à la fabrication et à la distribution des aliments médicamenteux doit pouvoir garantir :

1.3.1. Que les méthodes de fabrication des aliments médicamenteux sont conçues et développées en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication et du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'autorisation de mise sur le marché du prémélange médicamenteux utilisé ;

1.3.2. Que les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites dans des procédures ;

1.3.3. Que les méthodes de distribution des aliments médicamenteux sont conçues et développées en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de distribution ;

1.3.4. Que les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque dans des documents appropriés ;

1.3.5. Que des dispositions sont prises pour la maîtrise de l'approvisionnement et de l'utilisation des prémélanges médicamenteux et des articles de conditionnement ;

1.3.6. Que toutes les validations et tous les contrôles en cours de fabrication ont bien été réalisés ;

1.3.7. Que le produit fini a été fabriqué et contrôlé selon les procédures définies ;

1.3.8. Que des dispositions sont prises pour permettre, dans la mesure du possible, que la qualité des aliments médicamenteux soit préservée pendant leur période de validité, notamment pendant le stockage, l'expédition, le transport, la distribution et la manutention ultérieure de ces aliments médicamenteux ;

1.3.9. Qu'une procédure d'auto-inspection existe et qu'elle est mise en œuvre régulièrement.

Bonnes pratiques de fabrication des aliments médicamenteux (BPFAM)

1.4. Les bonnes pratiques de fabrication des aliments médicamenteux constituent un des éléments de l'organisation de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi précisées par le RCP annexé à l'autorisation de mise sur le marché du prémélange médicamenteux.

1.5. Les exigences de base des BPFAM sont les suivantes :

1.5.1. Les diagrammes de production sont décrits et mis à jour ; les évolutions des procédés de fabrication tiennent compte des avancées technologiques ;

1.5.2. Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées notamment l'homogénéité des mélanges, la prévention et la maîtrise des contaminations croisées ;

1.5.3. Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPFAM sont fournis, notamment en matière de :

- personnel ;
- locaux ;
- matériel et services.

1.5.4. Les procédures sont rédigées en utilisant un vocabulaire et un style clairs et dépourvus d'ambiguïté, adaptés aux destinataires et tenant compte des moyens fournis ;

1.5.5. Les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre correctement en œuvre les procédures ;

1.5.6. Des relevés sont établis, manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes ont effectivement été suivies et que le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;

1.5.7. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et analysée ;

1.5.8. L'historique complet d'un lot peut être établi et être rapidement accessible ;

1.5.9. Les réclamations concernant les aliments médicamenteux commercialisés sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne l'aliment médicamenteux défectueux lui-même mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

Contrôle de la qualité

1.6. Le contrôle de la qualité englobe le suivi des procédés de fabrication, l'échantillonnage, les spécifications et les analyses, ainsi que les procédures d'organisation et de documentation. Il garantit que les contrôles nécessaires et appropriés ont bien été effectués, et que tout résultat non conforme lors de ces contrôles fait l'objet d'un traitement adapté.

1.7. Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes :

1.7.1. Des procédures validées sont disponibles et appliquées pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis ;

1.7.2. Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement. Ils prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées ;

- 1.7.3. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et analysées ;
- 1.7.4. Les produits finis sont stockés dans un silo ou contenus dans un emballage dûment identifié ou étiqueté ;
- 1.7.5. Les résultats des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis sont enregistrés, comparés aux spécifications et archivés ;
- 1.7.6. Des échantillons des matières premières et des produits finis sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire ; les fabricants font en sorte que des échantillons de chaque lot soient conservés et stockés conformément aux dispositions prévues dans ce guide ; le conditionnement utilisé pour le stockage est en matériau inerte de façon à ne pas altérer les caractéristiques de l'échantillon.

Bonnes pratiques de distribution des aliments médicamenteux (BPDAM)

- 1.8. Les bonnes pratiques de distribution des aliments médicamenteux (BPDAM) constituent un des éléments de l'organisation de la qualité. Elles garantissent notamment que les aliments médicamenteux sont distribués dans le respect des règles édictées par le code de la santé publique relatives à la distribution des aliments médicamenteux et transportés de façon à ne pas altérer leur qualité.
- 1.9. Les exigences de base des BPDAM sont les suivantes :
- 1.9.1. Les aliments médicamenteux sont distribués uniquement aux personnes habilitées à les détenir ;
- 1.9.2. Les aliments médicamenteux distribués possèdent une durée de validité suffisante pour être utilisables par leurs destinataires finaux ;
- 1.9.3. La gestion des stocks est effectuée, sauf exception justifiée, par l'application de la règle : « premier périmé, premier sorti » ; la rotation des stocks est assurée et fréquemment contrôlée ;
- 1.9.4. Le stockage, la manutention et l'expédition des aliments médicamenteux sont réalisés de telle sorte que leur qualité soit préservée pendant la période de validité et que toute contamination ou altération soit évitée ;
- 1.9.5. Les lieux de stockage sont sûrs et protégés ;
- 1.9.6. Les aliments médicamenteux sont transportés de façon à éviter les contaminations croisées et les altérations ;
- 1.9.7. Toutes ces opérations sont décrites dans des procédures internes connues, respectées et actualisées ;
- 1.9.8. Un système de suivi permet de retrouver tout aliment médicamenteux jusqu'au destinataire final ;
- 1.9.9. Une procédure de rappel est établie et testée régulièrement.

CHAPITRE II

Personnel

Principe

La mise en place et le maintien d'une organisation de la qualité, de même que la qualité de la fabrication et de la distribution des aliments médicamenteux, reposent sur le personnel. Pour cette raison, le fabricant ou le distributeur doit disposer sur chaque site d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités et missions individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être informés des principes des bonnes pratiques de fabrication et de distribution qui les concernent.

Il convient d'assurer une formation initiale et continue, d'instaurer et de veiller à l'observation des mesures d'hygiène en rapport avec l'activité exercée. Les programmes de formation comprennent les aspects théoriques et pratiques relatifs aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution des aliments médicamenteux.

Généralités

2.1. L'établissement dispose de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité.

2.2. Un organigramme faisant apparaître les relations hiérarchiques au sein de l'établissement doit être établi.

Les membres du personnel qui occupent des postes à responsabilité ont leurs tâches spécifiques détaillées dans des « fiches de fonction » approuvées. Ils sont investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des personnes désignées et possédant les qualifications adéquates de telle sorte que l'ensemble des missions soient assurées pendant le fonctionnement de l'établissement.

Les postes clés

2.3. Sur chaque site, les postes clés comprennent les postes de responsable pharmaceutique, de responsable de la production et de responsable du contrôle de la qualité. Le responsable de la production et le responsable

du contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre dans la mesure où les effectifs de l'établissement le permettent. Dans le cas contraire, il convient de s'assurer que ces deux fonctions sont exercées de façon indépendante l'une de l'autre.

Pour tout ce qui a trait au domaine de compétences du responsable pharmaceutique, celui-ci a autorité sur le responsable de la production et le responsable du contrôle de la qualité.

Pharmacien ou vétérinaire lié par convention

2.4. Pour l'application de l'article R. 5142-54 du code de la santé publique, le responsable pharmaceutique exerce dans les conditions suivantes :

2.4.1. Dans les établissements de fabrication, la durée et la périodicité de ses interventions sont en tout état de cause adaptées aux caractéristiques de l'activité et à la quantité d'aliment médicamenteux fabriquée ; la périodicité des visites est au minimum bimensuelle pendant les périodes de fabrication effective d'aliments médicamenteux ;

2.4.2. Dans les établissements de distribution, la durée et la périodicité de ses interventions sont en tout état de cause adaptées aux caractéristiques de l'activité et à la quantité d'aliments médicamenteux distribuée ; la périodicité des visites est au minimum mensuelle ;

2.4.3. Il ne peut pas exercer cette activité dans plus de cinq établissements de fabrication d'aliments médicamenteux ou dans plus de cinq établissements de distribution d'aliments médicamenteux dans un rayon maximal de 250 kilomètres à partir de son domicile professionnel d'exercice tel que défini à l'article R.* 242-53 du code rural ou de son lieu principal d'exercice ; dans le cas où l'activité est exercée à la fois dans des établissements de fabrication et de distribution, leur nombre est limité à cinq.

2.5. Sans préjudice des attributions mentionnées à l'article R. 5142-54 ou R. 5142-35 du code de la santé publique, le responsable pharmaceutique :

2.5.1. Contrôle les commandes de prémélanges médicamenteux et valide la liste des prémélanges médicamenteux et des fournisseurs liés à l'activité pharmaceutique référencés ;

2.5.2. Évalue périodiquement des dossiers de lots d'aliments médicamenteux et, le cas échéant, les déviations par rapport aux procédures établies ;

2.5.3. S'assure de la qualité des aliments médicamenteux fabriqués hors du territoire national et importés :

a) Pour les aliments médicamenteux fabriqués dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, en apportant la preuve par tout moyen ou document utile que chaque lot importé est :

- accompagné du certificat prévu à l'article R. 5141-125 du code de la santé publique ;
- fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux dont la composition qualitative et quantitative est similaire à celle d'un prémélange médicamenteux autorisé en France ;
- fabriqué dans un établissement autorisé au titre de la directive n° 90/167/CEE.

b) Pour les aliments médicamenteux directement importés d'un pays tiers, en apportant la preuve par tout moyen ou document utile que chaque lot importé :

- a fait l'objet en France d'une analyse qualitative, d'une analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs du prémélange médicamenteux utilisé et de tous les autres essais ou toutes vérifications nécessaires pour assurer la qualité de l'aliment médicamenteux ;
- a été fabriqué par un établissement dûment autorisé et soumis à des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes aux présentes bonnes pratiques.

c) Pour les aliments médicamenteux fabriqués dans un pays tiers et importés par l'intermédiaire d'un autre Etat membre de la Communauté européenne, ou un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, en s'assurant, comme indiqué ci-dessus, que l'aliment médicamenteux importé a fait l'objet de la part de l'établissement importateur des contrôles prévus au b ;

2.5.4. Certifie, dans le cadre des importations d'aliments médicamenteux, dans un registre ou document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération :

- que chaque lot satisfait aux exigences précitées ;
- que l'importation a été autorisée, le cas échéant, par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments conformément à l'article R. 5141-123 du code de la santé publique ;

Le registre ou document équivalent doit être tenu à jour et mis à la disposition des agents de l'autorité administrative compétente pendant une période d'au moins cinq ans ;

2.5.5. Effectue ou diligente les auto-inspections, enquêtes et prélèvements d'échantillons nécessaires en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits ;

2.5.6. A à sa disposition tous les rapports des services officiels de contrôle concernant la fabrication et la distribution des aliments médicamenteux ;

2.5.7. S'assure que les aliments médicamenteux ne sont distribués qu'à des personnes habilitées à les détenir ou à les utiliser.

Responsable de la production

2.6. Le responsable de la production assume les fonctions suivantes :

- 2.6.1. Il s'assure que les aliments médicamenteux sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes en vue d'obtenir la qualité requise ;
- 2.6.2. Il approuve les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifie leur stricte exécution ;
- 2.6.3. Il contrôle l'entretien des locaux et du matériel de production ;
- 2.6.4. Il vérifie que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
- 2.6.5. Il vérifie que la formation initiale et continue requise pour le personnel placé sous son autorité est assurée et adaptée aux besoins.

Responsable du contrôle de la qualité

2.7. Le responsable du contrôle de la qualité assume les fonctions suivantes :

- 2.7.1. Il approuve les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
- 2.7.2. Il vérifie les paramètres de fabrication et il s'assure de la réalisation effective de tous les contrôles requis préalablement à la mise à disposition de l'aliment médicamenteux et traite les anomalies ;
- 2.7.3. Il référence les sous-traitants chargés des analyses ;
- 2.7.4. Il contrôle l'entretien des locaux et du matériel destinés au contrôle de la qualité ;
- 2.7.5. Il s'assure de la réalisation des validations nécessaires ;
- 2.7.6. Il vérifie que la formation initiale et continue requise pour le personnel placé sous son autorité est assurée et adaptée aux besoins.

Fonctions conjointes

2.8. Les responsables de la production et du contrôle de la qualité se partagent ou exercent conjointement certaines fonctions en rapport avec la qualité. Celles-ci peuvent comprendre, dans le respect des exigences légales et réglementaires :

- 2.8.1. L'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris leur modification ;
- 2.8.2. La surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication ;
- 2.8.3. L'hygiène dans l'usine ;
- 2.8.4. Les validations des procédés ;
- 2.8.5. La formation ;
- 2.8.6. Le choix et la surveillance des conditions de stockage des produits ;
- 2.8.7. L'archivage des dossiers ;
- 2.8.8. Le contrôle du respect des exigences des bonnes pratiques de fabrication et de distribution.

Formation

2.9. La direction de l'entreprise s'assure de la formation sur la théorie et l'application des bonnes pratiques de fabrication et de distribution, de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.

2.10. Les membres du personnel nouvellement recrutés reçoivent une formation appropriée aux tâches qui leur sont attribuées. Les programmes de formation sont disponibles et approuvés par le responsable pharmaceutique. Les enregistrements relatifs aux formations sont conservés.

2.11. Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple, la zone d'incorporation des prémélanges médicamenteux et aux personnes assurant le transport des aliments médicamenteux.

2.12. Les visiteurs ou le personnel non formé ne doivent pas pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avère indispensable, une information suffisante doit leur être donnée au préalable. Ces personnes sont toujours accompagnées.

Hygiène du personnel

2.13. La spécificité de la fabrication et de la distribution des aliments médicamenteux est prise en compte dans les procédures générales d'hygiène applicables à l'entreprise.

2.14. Les procédures sont comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle.

2.15. Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication porte des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent et renouvelés suivant la nature des opérations.

2.16. Les personnes travaillant au niveau de la zone d'incorporation des prémélanges médicamenteux portent des gants et un masque.

- 2.17. Dans les zones de production et de stockage, il est interdit de manger, de boire ou de fumer.
- 2.18. Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les aliments médicamenteux non protégés est évité.

CHAPITRE III

Locaux et équipement

Principe

Les locaux et le matériel sont situés, conçus, construits, adaptés, identifiés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement et leur conception doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des aliments médicamenteux.

Les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des aliments médicamenteux font l'objet d'une qualification avant leur mise en œuvre.

Locaux

Généralités

3.1. Les locaux sont situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, permette de maîtriser le risque de contamination tant pour les aliments médicamenteux que pour les autres productions.

3.2. Les locaux et les équipements sont entretenus régulièrement. Les réparations et l'entretien ne présentent pas de risque pour la qualité des produits.

3.3. Les locaux sont nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.

3.4. L'éclairage, la température, l'humidité et le traitement d'air, le cas échéant, sont appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les aliments médicamenteux durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.

3.5. Les locaux sont conçus, construits, équipés et entretenus en vue de maîtriser l'intrusion de nuisibles.

3.6. Des mesures sont prises en vue de réguler la circulation de personnes non autorisées.

Zones de stockage

3.7. Les locaux de stockage sont de taille suffisante pour permettre un stockage organisé des différentes catégories de produits : matières premières, prémélanges médicamenteux, articles de conditionnement et produits finis.

3.8. Une ou des zones clairement identifiées sont réservées au stockage des produits refusés, périmés ou retournés.

3.9. Les zones de stockage sont conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage, en assurant notamment une bonne maîtrise des paramètres d'ambiance afin de garantir la qualité des médicaments entreposés.

3.10. Les prémélanges médicamenteux sont stockés dans un local fermant à clef dont l'entrée est réservée au responsable pharmaceutique et aux exécutants spécifiquement approuvés par celui-ci. L'aménagement de ce local permet d'éviter tout risque de confusion en assurant la séparation et l'identification aisée des différents prémélanges.

3.11. Les zones de réception et les zones de distribution sont maintenues propres et permettent la protection des produits contre les intempéries.

3.12. Les dispositifs de fermeture, les bardages sont nettoyés en fonction de leur exposition aux salissures.

3.13. Les cellules de stockage sont protégées des intempéries. Un plan de nettoyage clairement défini est élaboré et mis en œuvre.

Zones de production

3.14. Les locaux sont, de préférence, disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

3.15. L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage permet de ranger de façon organisée le matériel et les produits afin de maîtriser les risques de confusion ou de contaminations croisées et de supprimer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.

3.16. Les sacs entamés sont fermés après usage.

3.17. Des dispositions spécifiques sont prises aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de la pesée et de l'incorporation du prémélange médicamenteux), pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

3.18. Afin de réduire les risques de contaminations croisées, la pesée des prémélanges médicamenteux s'effectue dans des locaux ou des zones clairement identifiés, conçus et réservés aux activités de pesée. L'incorporation ou l'enrobage des prémélanges médicamenteux est réalisé dans des zones et avec un matériel permettant de maîtriser l'émission de poudre ou les projections de liquide.

3.19. Les zones de conditionnement sont conçues, équipées et utilisées de façon à maîtriser les contaminations croisées et à éviter toute confusion entre lots de conditionnement différents. Elles sont bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.

3.20. Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les aliments médicamenteux.

Zones de contrôle de la qualité

3.21. Les laboratoires de contrôle sont séparés des zones de production.

3.22. Les laboratoires de contrôle sont suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Des zones de stockage adaptées sont prévues pour les réactifs, les échantillons et les dossiers.

3.23. Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger les appareils sensibles de toute pollution physique ou chimique (vibrations, interférences électriques, humidité, solvants, etc.).

Zones de distribution

3.24. Les zones de préparation des commandes sont bien éclairées, de taille suffisante pour permettre un stockage organisé des différentes catégories d'aliments médicamenteux destinés à être expédiés.

Zones annexes

3.25. Les zones de repos et de restauration sont séparées des zones de production et de stockage.

3.26. Les ateliers d'entretien et de maintenance sont, autant que possible, isolés des zones de production. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils ne doivent pas constituer une source de contamination pour les produits.

Matériel ou équipements

3.27. Le matériel de stockage, de fabrication et de contrôle est conçu, choisi, installé et entretenu en fonction de sa destination.

3.28. Les opérations de réparation et d'entretien ainsi que les produits lubrifiants utilisés ne présentent pas de risque d'altérer la qualité des aliments médicamenteux.

3.29. Les cellules de stockage (y compris les containers servant au transport) sont conçues de façon à limiter l'accumulation de matière et à permettre leur nettoyage. Ils sont nettoyés selon des procédures écrites. Le cas échéant, les produits utilisés pour le nettoyage sont choisis en fonction des matériaux et objectifs recherchés.

Lorsqu'elles servent au stockage ou au transport de produits sensibles (tels que les prémélanges), toutes mesures sont prises pour limiter l'accumulation de matière et elles font l'objet d'une vérification régulière de leur intégrité.

3.30. La conception du matériel de fabrication limite les fuites de produit et les émissions de poussières. Il est nettoyé et entretenu selon une procédure écrite.

3.31. Le matériel de nettoyage et d'entretien est choisi, utilisé et entreposé de façon à ne pas être une source de contamination.

3.32. Le matériel en contact avec les produits en cours de fabrication ne constitue pas un risque de contamination pour les aliments médicamenteux.

3.33. Le petit matériel destiné aux opérations de pesée ou d'enrobage des prémélanges médicamenteux est réservé à cet usage, identifié et préservé des risques de contamination. Il est entreposé dans des armoires ou des éléments de rangement.

3.34. Les balances et le matériel de mesure sont de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.

3.35. Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle est étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées pour éviter les dérives. Les comptes rendus de ces contrôles sont conservés. Les poids étalons font l'objet d'un contrôle annuel par une méthode appropriée.

3.36. Le dispositif d'incorporation des prémélanges médicamenteux est conçu et utilisé de façon à réduire l'émission de poussières et à en faciliter le nettoyage et l'entretien. Le fond de ce dispositif est visible afin de détecter les éventuelles rétentions.

3.37. En tant que de besoin, les entrées et sorties de produits, les tuyaux de circulation sont clairement identifiés en indiquant l'origine ou la destination desdits produits.

3.38. Le matériel défectueux est retiré dans les meilleurs délais des zones de production et de contrôle ou, au moins, clairement étiqueté en tant que tel.

CHAPITRE IV

Documents

Principe

De bons documents sont un élément essentiel à l'organisation de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes à la communication verbale et permettent de retracer l'historique d'un lot. Tout fabricant ou distributeur dispose d'un système de documentation comportant les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication, de conditionnement, de distribution, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations qu'il effectue. Ces documents sont élaborés avec soin pour éviter les erreurs. Ils sont disponibles par écrit et tenus à jour.

Les enregistrements et éléments constitutifs d'un dossier de lot sont conservés, sauf disposition légale ou réglementaire différente, pendant une durée de cinq ans.

Lorsque les informations sont archivées par des systèmes de traitement électronique, photographique ou autre, elles sont conservées de manière à rester disponibles, consultables à la demande, protégées contre toute perte, modification ou altération par des moyens adaptés et validés pendant la période de conservation déterminée.

Généralités

4.1. Les spécifications décrivent les exigences auxquelles répondent les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

Les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement indiquent les matières premières, prémélanges médicamenteux et articles de conditionnement utilisés et décrivent les opérations de fabrication et de conditionnement.

Les procédures donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations comme l'utilisation des équipements, le nettoyage, les tenues vestimentaires, les contrôles de la qualité, l'échantillonnage.

Les relevés, comptes rendus ou enregistrements retracent l'historique de chaque lot d'aliment médicamenteux, y compris sa distribution, ainsi que tous les autres éléments influençant la qualité du produit final. Les relevés, comptes rendus ou enregistrements concernant la fabrication et la distribution de l'aliment médicamenteux sont reliés au dossier de lot correspondant.

4.2. Les documents relatifs à la fabrication et à la distribution sont approuvés par le responsable pharmaceutique de l'établissement.

4.3. Les documents sont intitulés sans ambiguïté (titre, nature et objet), datés, présentés de façon ordonnée et sont faciles à vérifier. Les reproductions sont claires et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite.

4.4. Les procédures, les instructions et les rapports d'enregistrement sont révisés en tant que de besoin et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, les versions périmées sont retirées pour éviter toute utilisation par inadvertance.

4.5. Lorsqu'un document est manuscrit, l'inscription des données est assurée de façon claire, lisible et indélébile.

4.6. Toute correction apportée à un document est signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction est noté.

4.7. Les relevés sont effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication et la distribution des aliments médicamenteux puissent être reconstituées.

4.8. Pour les données enregistrées par des systèmes de traitement électronique, par photographie ou par d'autres moyens fiables, des procédures de fonctionnement du système sont disponibles et l'exactitude des enregistrements est vérifiée. Si les documents sont traités par des systèmes informatisés, seules les personnes autorisées peuvent entrer ou modifier des données et les changements ou suppressions sont relevés. L'accès à ces systèmes est protégé par des mots de passe ou d'autres moyens et la saisie des données critiques est vérifiée indépendamment. Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer les données dans un délai convenable.

Documents nécessaires

Liste des prémélanges médicamenteux

4.9. Une liste de prémélanges médicamenteux utilisés est établie et vérifiée périodiquement. Elle comporte la dénomination et le numéro d'AMM.

4.10. En cas de recours à un prémélange médicamenteux bénéficiant d'une ATU, une copie de l'autorisation est conservée pendant sa durée de validité et pendant un délai de cinq ans après la dernière utilisation.

Spécifications

4.11. Des spécifications sont établies pour les articles de conditionnement et les produits finis en tenant compte des éventuelles incompatibilités.

Spécifications pour les articles de conditionnement

4.12. Les spécifications pour les articles de conditionnement primaires ou les étiquettes comportent :

a) Leur description :

- le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
- le nom des fournisseurs référencés ;
- un spécimen des étiquettes ;

b) Des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;

c) Les conditions et les précautions de stockage.

Spécifications pour les produits finis

4.13. Les spécifications pour les produits finis comportent :

a) Le nom utilisé dans l'établissement et, le cas échéant, le numéro de code ;

b) La référence et le taux d'incorporation du ou des prémélanges médicamenteux et la référence de la fraction alimentaire utilisée ;

c) Les instructions d'échantillonnage et de contrôle ou la référence des procédures correspondantes ;

d) Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec les limites d'acceptation et les actions correctives en cas de dépassement ;

e) Les conditions de stockage et les précautions éventuelles ;

f) La durée de validité fixée et documentée qui est appliquée en fonction de celle du lot de prémélange médicamenteux mis en œuvre et qui ne peut excéder celle-ci.

*Formules de fabrication
et procédures de fabrication*

4.14. Une formule de fabrication et des procédures de fabrication existent pour tous les aliments médicamenteux. Cette formule tient compte des indications de l'autorisation de mise sur le marché du prémélange médicamenteux, de la taille du lot à fabriquer, des contraintes réglementaires et des caractéristiques physicochimiques, techniques ou technologiques de la fraction alimentaire. Ces deux documents sont souvent réunis en un seul.

4.15. La formule de fabrication comporte :

a) Le nom de l'aliment médicamenteux ou son code interne ;

b) La dénomination et la composition en prémélange médicamenteux ;

c) Les références de la fraction alimentaire utilisée ;

d) La taille du lot ;

e) Une évaluation du rendement final attendu, avec ses limites.

4.16. Les formules de fabrication préétablies ne peuvent concerner les aliments médicamenteux fabriqués sur prescription spécifique d'un vétérinaire, notamment celles incluant plus d'un prémélange médicamenteux.

4.17. Les procédures de fabrication comportent au moins :

a) L'indication des zones de fabrication et des principaux appareils utilisés ;

b) Les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel important (par exemple pour le nettoyage, l'étalonnage...);

c) Des instructions pour chaque étape de la fabrication (par exemple : la séquence d'addition des produits, les temps de mélange, les températures, etc.);

d) Les instructions pour les contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites et les actions correctives en cas de dépassement ;

e) Les modalités de gestion des aliments médicamenteux à recycler.

f) Lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits en vrac et les mentions relatives à l'étiquetage des aliments médicamenteux ;

g) Toute précaution particulière à observer.

Procédures de conditionnement

4.18. Des procédures de conditionnement sont rédigées pour chaque type d'aliment médicamenteux et chaque taille de conditionnement. Elles comportent au moins les éléments suivants ou portent les références correspondantes :

a) Le type ou la nature de l'aliment médicamenteux (poudre, granulé, liquide, etc.) ;

b) La taille du conditionnement exprimée en unités de poids ou de volume d'aliment médicamenteux dans le récipient final ;

c) Le cas échéant, les différents articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;

d) Les précautions particulières à observer, y compris le nettoyage et l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger à l'opération de conditionnement en cours ;

e) Une description des opérations de conditionnement et le matériel à utiliser ;

f) Les détails des contrôles en cours de conditionnement avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation ainsi que les actions correctives en cas de dépassement.

Dossiers de fabrication de lot

4.19. Un dossier de fabrication de lot est disponible pour chaque lot fabriqué. Il est basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des procédures de fabrication ainsi que les renseignements à enregistrer au titre de l'article R. 5142-57 du code de la santé publique. La collecte ou l'enregistrement des éléments du dossier se fait avec le souci d'éviter toute erreur de transcription. Un numéro de lot lui est attribué.

4.20. Pendant la fabrication et au fur et à mesure de chaque opération, les informations suivantes sont relevées et enregistrées :

a) Le nom de l'aliment médicamenteux ou son code interne ;

b) Les dates et heures de début de chaque étape intermédiaire importante et de fin de la fabrication ;

c) L'identification des intervenants, notamment ceux des opérateurs assurant les pesées, organisant la succession des fabrications, l'incorporation ou l'enrobage du prémélange médicamenteux, les contrôles en cours de fabrication et, le cas échéant, du responsable de la vérification du bon déroulement de ces opérations ;

d) Le numéro de lot et la quantité de prémélange médicamenteux réellement pesé ;

e) Le cas échéant, le numéro de lot et la quantité de tout aliment médicamenteux recyclé (cf. recyclage 5.49 et 5.50) ;

f) Tout événement d'importance et les notes ou corrections correspondantes ;

g) Le relevé des contrôles en cours de fabrication et les résultats obtenus ;

h) La référence des aliments ou aliments médicamenteux qui ont précédé et suivi le lot dans le dispositif d'incorporation ou d'enrobage, la mélangeuse ou la presse utilisés (5 lots précédents et suivants).

Dossiers de conditionnement de lot

4.21. Un dossier de conditionnement de lot est disponible pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il est basé sur les éléments correspondants des procédures de conditionnement. La collecte ou l'enregistrement des éléments du dossier se fait avec le souci d'éviter les erreurs de transcription. Ce dossier est affecté du numéro de lot de produit vrac à conditionner. Il précise la quantité conditionnée ainsi que la quantité prévue de produit fini à obtenir et, le cas échéant, le numéro de lot du produit fini s'il est différent en cas de conditionnement fractionné.

4.22. Les informations suivantes sont consignées au fur et à mesure de l'avancement des opérations :

a) Le nom de l'aliment médicamenteux ;

b) La (les) date(s) et heure(s) des opérations de conditionnement ;

c) L'identification des intervenants et, le cas échéant, du responsable des opérations de conditionnement ;

d) Les opérations de vidange et de rinçage ou nettoyage des circuits et de la ligne de conditionnement ;

e) La référence des aliments ou aliments médicamenteux qui ont précédé et suivi le lot par ligne de conditionnement utilisée ;

f) Tout événement d'importance et les notes ou corrections correspondantes ;

g) Les quantités d'aliment médicamenteux obtenues.

Procédures

4.23. Des procédures écrites sont établies notamment pour les opérations de réception, d'échantillonnage, de production et de contrôle. Elles comportent au moins les éléments suivants :

– modalités d'approvisionnement et de réception des prémélanges médicamenteux et des articles de conditionnement ;

– modalités d'échantillonnage : indications sur la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever des échantillons, sur les méthodes et le matériel à utiliser, sur les quantités à prélever et sur toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité (voir également chapitre 6, points 6.12 à 6.17) ;

– méthodes de contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication.

4.24. Des procédures écrites et, le cas échéant, les comptes rendus des mesures prises et des résultats obtenus sont également établis pour :

– les validations des procédés de fabrication et méthodes de contrôle ;

– le montage des appareils et leur étalonnage ;

– l'entretien, le nettoyage et la désinfection ;

- la surveillance de l’environnement et l’accès aux locaux ;
- la lutte contre les animaux nuisibles (insectes, rongeurs) ;
- les réclamations ;
- les retraits ;
- les retours ;
- les tests d’homogénéité (méthode, fréquence, enregistrement des résultats et gestion) ;
- les tests d’évaluation du niveau de contamination croisée ;
- la maîtrise des contaminations croisées (liste des incompatibilités, gestion des successions de fabrication, gestion des recyclages) ;
- les modalités de récupération et de retraitement ;
- la cession des aliments médicamenteux avec la description du circuit depuis la commande jusqu’à l’expédition au distributeur et les justificatifs nécessaires à toute commande et expédition.

Enregistrements

Réception

4.25. Chaque livraison de prémélange médicamenteux ou article de conditionnement est enregistrée.

4.26. Les enregistrements de réception comportent :

- a) Le nom du produit tel qu’il est inscrit sur le bon de livraison ;
- b) Le nom donné au produit dans l’établissement (s’il est différent de a) et/ou son code d’identification ;
- c) La date de réception ;
- d) L’identification du fournisseur ;
- e) Le numéro de lot du producteur, son numéro de référence et la date de péremption ;
- f) La quantité totale réceptionnée ;
- g) Le numéro de lot attribué au produit ;
- h) Tout autre commentaire pertinent, comme :
 - la suite donnée à la livraison ;
 - la mention de la réalisation d’un prélèvement.

Contrôle

4.27. Les contrôles effectués sont enregistrés (voir chapitre 6, point 6.21).

Cession

4.28. Les enregistrements de cession comportent sur un même document les mentions prévues à l’article R. 5142-58 du code de la santé publique :

- a) La date de fabrication et celle de la cession ;
- b) La dénomination commerciale ou, à défaut, la nature ainsi que la quantité d’aliment médicamenteux cédé ;
- c) Le numéro de lot et la date de péremption ;
- d) En cas de prescription spécifique, le nom du vétérinaire prescripteur ;
- e) Le nom et l’adresse du distributeur destinataire.

Autres documents

4.29. Des modes d’emploi clairs sont disponibles pour les appareils de fabrication et de contrôle les plus importants.

4.30. Les équipements importants ou essentiels sont accompagnés d’un « cahier de route » mentionnant, selon le cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d’entretien, de nettoyage ou de réparation, avec les dates et l’identification des personnes ayant effectué ces opérations.

4.31. Chaque utilisation de matériel important est convenablement enregistrée, de façon chronologique, de même que l’utilisation des locaux spécialisés où se sont effectuées les opérations de fabrication.

4.32. Documents liés à la réglementation, il s’agit notamment :

- des registres obligatoires liés à la surveillance des produits ;
- de l’état des lieux et de ses mises à jour ;
- des rapports ou comptes rendus d’audits et d’auto-inspections ;
- des rapports d’inspection ;
- du registre des réclamations.

Ces documents et registres sont tenus à disposition du responsable pharmaceutique.

CHAPITRE V

Production

Principe

Les opérations de production sont conduites dans le respect des spécifications ou des prescriptions vétérinaires particulières ainsi que des procédures préétablies. Elles doivent répondre aux principes des bonnes pratiques de fabrication décrites dans cette annexe, en vue d'obtenir des aliments médicamenteux de la qualité requise et prenant en compte les éléments des RCP des prémélanges médicamenteux concernés.

Des mesures à caractère technique et organisationnel sont prises pour éviter les contaminations croisées et les erreurs.

Des moyens suffisants et adaptés sont disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication.

Toute spécification nouvelle ou modification d'un procédé de fabrication susceptible d'avoir une incidence sur la qualité de l'aliment médicamenteux est validée au préalable.

Généralités

5.1. La production est menée et surveillée par des personnes qualifiées.

5.2. Toutes les opérations sur les prémélanges médicamenteux, lors de la réception, du stockage, de la fourniture aux ateliers et sur les aliments médicamenteux lors de la production, de l'éventuel conditionnement et de la distribution sont effectuées conformément à des procédures écrites et, si nécessaire, enregistrées.

5.3. La concordance entre le bon de livraison et le libellé de la commande ou de la prescription vétérinaire est vérifiée avant chaque livraison.

5.4. Les récipients et sacs de prémélanges ou d'aliments médicamenteux endommagés sont mis à l'écart dans l'attente d'un traitement spécifique. Tout incident qui pourrait porter atteinte à la qualité de ces produits est traité. Les décisions concernant les anomalies significatives sont enregistrées.

5.5. Un inventaire physique et théorique des stocks de prémélanges médicamenteux est réalisé périodiquement, au minimum une fois par mois.

5.6. Les étapes de production sont enregistrées pour s'assurer que l'écart entre les quantités produites et les quantités de produit fini attendues répond aux spécifications. Les actions correctrices menées en cas de dépassement sont enregistrées.

5.7. La traçabilité des opérations de production et du matériel utilisé est assurée par un enregistrement adapté. Cet enregistrement comporte le nom de l'aliment médicamenteux fabriqué, sa nature, son numéro de lot et l'identification de la production précédente.

5.8. La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre est vérifiée.

5.9. Tout écart par rapport aux procédures ou aux spécifications est évité. En cas d'écart, celui-ci fait l'objet d'un traitement par une personne qualifiée.

5.10. L'accès aux zones de stockage et de manipulation des prémélanges médicamenteux et aux zones de fabrication des aliments médicamenteux est limité aux personnes autorisées.

Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication

5.11. Des produits ou aliments médicamenteux différents ne font l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local ou un même équipement, sans tenir compte des risques d'erreurs ou de contamination croisée encourus.

5.12. A chaque étape de la production, des moyens appropriés sont mis en œuvre pour que les produits soient protégés des contaminations. Des précautions particulières sont prises en vue de réduire la production et la dissémination de poussières notamment pour des produits hautement actifs ou sensibilisants.

5.13. Des tests d'évaluation de la contamination croisée sont mis en œuvre périodiquement, au minimum annuellement, conformément à la ligne directrice numéro 2. Les procédures mises en œuvre afin d'éviter les contaminations croisées permettent d'atteindre les objectifs définis à la ligne directrice numéro 2.

5.14. Dans le cadre de la réduction des contaminations croisées, des mesures techniques sont mises en œuvre. Elles peuvent s'appuyer sur :

- a) Utilisation de prémélanges médicamenteux formulés pour réduire la dissémination des substances actives ;
- b) Locaux ou zones clairement identifiés conçus et réservés pour la pesée des prémélanges médicamenteux ;
- c) Zones et matériel permettant de maîtriser l'émission de poussière ou les projections de liquide lors de l'incorporation ou de l'enrobage des prémélanges médicamenteux ;
- d) Utilisation de circuits dédiés ou aménagés ;
- e) Amélioration du traitement des flux d'air notamment au niveau du local ou du matériel d'incorporation ou d'enrobage des prémélanges médicamenteux ;

f) Réduction des zones de rétention dans le processus de fabrication en privilégiant les circuits directs par gravité et l'utilisation de systèmes de vidange intégrale ;

g) Procédures de nettoyage du matériel et des locaux d'efficacité connue ;

h) Contrôle de l'évacuation des produits du dispositif d'incorporation ou d'enrobage des prémélanges médicamenteux ;

i) Identification adaptée renseignant sur le statut du matériel vis-à-vis du nettoyage notamment au niveau du dispositif d'incorporation ou d'enrobage et de la mélangeuse ;

j) Maîtrise du recyclage des particules fines lors de la production, du conditionnement en sacs ou du chargement ;

k) Le prémélange médicamenteux n'est incorporé ni au début ni à la fin du remplissage de la mélangeuse, mais au cours du remplissage.

5.15. La succession de différentes fabrications est organisée en fonction du résultat de l'évaluation des contaminations croisées et de manière à prendre en considération les risques liés à une contamination croisée éventuelle des lots préparés au regard :

- du stade d'élevage ;
- de la sensibilité de l'espèce.

Ainsi, il convient de proscrire la fabrication consécutive d'aliments médicamenteux et d'aliments de finition ou destinés à des espèces productrices en continu de denrées consommables (lait, œuf). Le regroupement des fabrications des lots d'aliments médicamenteux au cours d'une même séquence (fabrication d'un aliment médicamenteux après un aliment médicamenteux) est la règle.

Les incompatibilités ainsi définies sont enregistrées ainsi que les moyens mis en œuvre pour les identifier et les empêcher (cf. 4.24).

5.16. Pour l'organisation des opérations de conditionnement, une attention particulière est portée à la limitation des risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution.

Validation

5.17. Les bonnes pratiques de fabrication sont confortées par des validations. Elles sont menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions sont consignés.

5.18. Lors de l'adoption d'une nouvelle spécification ou d'un nouveau procédé de fabrication, il convient de montrer qu'il satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne un aliment médicamenteux de la qualité requise notamment au regard de l'homogénéité du mélange.

5.19. Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, notamment au niveau du matériel mis en œuvre, lorsque cette modification peut affecter la qualité de l'aliment médicamenteux.

5.20. Les procédés sont périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.

Prémélange médicamenteux

5.21. L'approvisionnement et l'achat de matières premières et des prémélanges médicamenteux sont des opérations qui requièrent un personnel qualifié.

5.22. A chaque livraison de prémélanges et d'aliments médicamenteux, l'intégrité et la fermeture des emballages ou des récipients sont contrôlées. La correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur est vérifiée.

5.23. Lorsqu'une livraison de prémélanges médicamenteux est constituée de différents lots, ceux-ci sont considérés séparément pour le contrôle de la qualité et l'acceptation.

5.24. Les prémélanges médicamenteux stockés sont enregistrés.

5.25. Seuls des prémélanges médicamenteux bénéficiant d'une AMM française ou européenne ou à titre exceptionnel d'une ATU délivrée par l'AFSSA peuvent être utilisés. Leur achat doit être réalisé auprès d'établissements pharmaceutiques vétérinaires autorisés au titre de la réglementation française ou européenne.

5.26. Seuls peuvent être utilisés en fabrication les prémélanges médicamenteux dont la date de péremption est supérieure ou égale à la date de péremption qui sera indiquée sur l'étiquetage de l'aliment médicamenteux fabriqué.

5.27. Les prémélanges médicamenteux ne peuvent être utilisés que par des personnes désignées à cet effet par le responsable pharmaceutique et selon une procédure écrite.

5.28. Lors de la pesée des prémélanges médicamenteux, les quantités mises en œuvre sont enregistrées ainsi que les numéros de lot ou d'identification.

Opérations de fabrication

5.29. Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la disponibilité et de la propreté de la zone de travail et du matériel, notamment du dispositif d'incorporation ou d'enrobage des prémélanges médicamenteux. Toute matière première, tout prémélange médicamenteux ou document, ayant servi à des fabrications antérieures et devenus inutiles sont écartés.

5.30. L'incorporation du prémélange médicamenteux est réalisée après les opérations de broyage des aliments au plus près de la mélangeuse, et en tout état de cause, en limitant les opérations de transfert.

5.31. Les processus essentiels sont validés (voir section Validation dans ce chapitre).

5.32. Les contrôles en cours de fabrication sont enregistrés en temps réel.

Articles de conditionnement

5.33. L'approvisionnement, l'achat, la manutention et le contrôle des articles de conditionnement (sacs et étiquettes) reçoivent la même attention que celle portée aux prémélanges médicamenteux et sont réalisés par du personnel qualifié.

5.34. Afin d'éviter les risques d'erreur, les articles de conditionnement imprimés sont stockés dans des zones protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Ils ne sont sortis de leur zone de stockage que par du personnel autorisé.

5.35. Les articles de conditionnement hors d'usage ou non utilisés sont détruits.

Opérations de conditionnement

5.36. Lorsque l'aliment médicamenteux est destiné à être livré en vrac, des silos sont réservés à ce stockage et identifiés avec les mentions prescrites à l'article R. 5141-78 du code de la santé publique. Tout changement d'usage de ces silos est précédé d'une vidange complète en vue de prévenir un risque de contamination croisée. Un enregistrement spécifique assure la traçabilité des produits successivement stockés dans chaque silo.

5.37. Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont disponibles et propres. Tout article de conditionnement, tout aliment médicamenteux ou document ayant servi à des opérations antérieures et devenus inutiles sont écartés.

5.38. Lors du conditionnement, il convient de vérifier la correspondance entre l'étiquette de l'aliment médicamenteux, les articles de conditionnement utilisés et ceux prévus par les spécifications.

5.39. L'étiquetage est effectué dès la fermeture des sacs.

5.40. Le déroulement de toute opération d'impression du numéro de lot ou de la date de péremption, effectuée séparément ou au cours du conditionnement, est vérifié et la vérification enregistrée. Il faut prêter une attention particulière à toute inscription manuelle, laquelle doit être vérifiée à intervalles réguliers.

5.41. Un contrôle en ligne de conditionnement permet de vérifier au moins :

- a) L'apparence générale du conditionnement ;
- b) Le bon fonctionnement du système de fermeture des sacs ;
- c) La correspondance entre étiquetage, articles de conditionnement et produit fini.

5.42. Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement sont lisibles et indélébiles.

5.43. Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne sont pas remis dans le lot.

5.44. En cas de différence significative ou inhabituelle observée entre la quantité de produit vrac mise en œuvre, le nombre d'articles de conditionnement imprimés utilisés et le nombre d'unités produites, il convient de traiter l'écart constaté avant la cession du lot concerné.

Traitement des écarts sur produits réceptionnés

5.45. Sont considérés comme produits non conformes les lots réceptionnés de prémélanges médicamenteux, d'articles de conditionnement ou d'aliments médicamenteux pour lesquels les résultats du contrôle qualité sont non conformes aux spécifications préétablies à cet effet. Ce contrôle repose sur les constatations effectuées à réception.

En attente de leur traitement, les produits non conformes en portent clairement l'indication et sont stockés séparément, dans une zone d'accès réservé.

Quelle que soit l'action entreprise (refus ou mise en conformité), elle est approuvée par une personne autorisée et fait l'objet d'un enregistrement.

Les lots de produits refusés sont soit retournés au fournisseur, soit détruits.

5.46. Le retraitement de lots d'aliments médicamenteux refusés est interdit.

Gestion des écarts en cours de fabrication et sur les produits finis restés sous contrôle du fabricant

5.47. Sont considérés comme non conformes les produits en cours de fabrication et les aliments médicamenteux pour lesquels les résultats du contrôle qualité sont non conformes aux spécifications préétablies à cet effet. En attente de leur devenir, les produits non conformes en portent clairement l'indication et sont stockés séparément, dans une zone d'accès réservé.

Quelle que soit l'action entreprise (destruction, retraitement ou recyclage), elle est approuvée par le responsable pharmaceutique ou le responsable de la production et fait l'objet d'un enregistrement.

5.48. Sont considérés comme produits à retraiter les aliments médicamenteux restés sous le contrôle du fabricant, de qualité non conforme et pouvant être soumis à une ou plusieurs opérations visant à leur conférer la qualité requise.

Recyclage des produits en usine

5.49. Sont considérés comme produits à recycler les aliments médicamenteux restés sous le contrôle du fabricant, que ceux-ci présentent ou non un défaut par rapport aux spécifications. Le recyclage peut concerner des fractions de lots ou des lots entiers ainsi que les produits ayant servi au rinçage de la chaîne de fabrication.

5.50. Le recyclage 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 est possible s'il comporte 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.

Le recyclage des produits ayant servi au rinçage de la chaîne de fabrication obéit aux mêmes règles.

Traitement des produits retournés

5.51. Sont considérés comme produits retournés les aliments médicamenteux repris par le fabricant ou le distributeur, que ceux-ci présentent ou non un défaut par rapport aux spécifications. Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, 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. Leur remise en vente, leur réétiquetage 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.

CHAPITRE VI

Contrôle de la qualité

Principe

Le contrôle de la qualité concerne selon les cas, l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et la réalisation des analyses, ainsi que l'organisation et l'établissement des documents qui garantissent que les prémélanges et les articles de conditionnement ne sont pas utilisés avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante et que les aliments médicamenteux sont fabriqués et distribués dans le respect des procédures définies.

Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais participe à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit (voir aussi chapitre I^{er}).

Tout fabricant dispose d'une structure en charge du contrôle de la qualité doté des moyens proportionnés à la nature et au volume des activités de contrôle. Cette structure est placée sous l'autorité d'une personne indépendante et possédant les qualifications requises.

Le recours à des laboratoires extérieurs dans les conditions prévues au chapitre VIII (analyse en sous-traitance) peut être envisagé pour certaines analyses.

Généralités

6.1. La structure en charge du contrôle de la qualité dispose des moyens suffisants en personnel, locaux et matériel afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises.

6.2. Les principales fonctions attribuées au responsable du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre II. La structure en charge du contrôle de la qualité a, de plus, d'autres attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre des procédures de contrôle de qualité, la tenue de l'échantillonnage, la vérification des étiquetages, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux enquêtes effectuées à la suite des réclamations concernant la qualité des aliments médicamenteux, etc. Toutes ces opérations suivent des procédures écrites et, le cas échéant, font l'objet de comptes rendus.

6.3. L'évaluation périodique des aliments médicamenteux prend en compte l'ensemble des données nécessaires. Il s'agit :

- des conditions de production ;
- des résultats des contrôles en cours de fabrication et de conditionnement ;

- de l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris) ;
- de la conformité aux spécifications du produit fini ;
- des résultats analytiques, le cas échéant.

6.4. Le personnel de la structure en charge du contrôle de la qualité a accès aux zones de production pour prélever les échantillons et effectuer les recherches ou enquêtes nécessaires.

Laboratoire(s) du contrôle de la qualité

6.5. Le personnel, les locaux et équipements du ou des laboratoires du contrôle de la qualité satisfont aux critères détaillés aux chapitres II et III.

6.6. Le personnel, les locaux et le matériel du laboratoire sont adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des fabrications.

6.7. Le recours à des laboratoires extérieurs, qui s'exerce dans les conditions précisées ci-dessous (voir chapitre VIII), est documenté.

Documents

6.8. Les documents utilisés par le contrôle de la qualité suivent les principes énoncés au chapitre IV.

6.9. Le contrôle de la qualité dispose au moins des documents suivants :

- les spécifications ;
- les procédures d'échantillonnage et de contrôle ;
- les enregistrements ;
- les rapports d'analyse et/ou les certificats d'analyse ;
- les résultats des validations des méthodes de contrôle ;
- les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel ;
- les procédures, résultats et interprétations des tests d'homogénéité et de contamination croisée.

6.10. Tout document du contrôle de la qualité à caractère général ou concernant un lot est conservé au moins 5 ans après sa rédaction ou son émission. Il est conseillé de conserver certaines données (comme les résultats d'analyses, les rendements) de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps.

6.11. Les cahiers de laboratoire et les enregistrements sont conservés de manière à pouvoir être retrouvés rapidement.

Echantillonnage

6.12. Chaque lot d'article de conditionnement et d'aliment médicamenteux fabriqué fait l'objet d'un prélèvement d'échantillon selon un plan préétabli.

6.13. Pour les prémélanges médicamenteux, la libération des lots effectuée par le fabricant vaut contrôle à la réception à l'exception de la vérification du bon de livraison et de l'intégrité des emballages.

6.14. Le prélèvement d'échantillons s'effectue selon des procédures écrites précisant :

- la méthode d'échantillonnage ;
- le matériel à utiliser ;
- la quantité d'échantillons à prélever ;
- les instructions pour toute division de l'échantillon ;
- le type et la nature du récipient à utiliser ;
- l'identification des contenants dans lesquels des échantillons ont été prélevés ;
- toute précaution particulière à observer, par exemple lors de l'échantillonnage de produits dangereux ;
- les conditions de stockage ;
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.

6.15. Les échantillons sont représentatifs du lot dont ils sont issus. Ces échantillons sont conservés en quantité suffisante pour effectuer au moins une nouvelle analyse complète.

Des échantillons peuvent également être prélevés pour surveiller les étapes délicates d'une production (par exemple le début ou la fin d'un processus de fabrication).

6.16. Les récipients contenant des échantillons portent une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date d'échantillonnage, ainsi qu'un numéro d'ordre.

6.17. Sauf dérogation particulière accordée par l'autorité administrative, les échantillons de référence de chaque lot de produit fini sont conservés pendant deux mois après la date de péremption. Le conditionnement utilisé pour le stockage est constitué d'un matériau inerte. Les conditions de stockage permettent une bonne conservation et l'inviolabilité de l'échantillon.

Contrôle

6.18. Les méthodes d'analyse sont validées.

6.19. Les contrôles de qualité en routine d'un aliment médicamenteux comportent au moins la vérification des prémélanges médicamenteux utilisés, celle de leur taux d'incorporation, de l'homogénéité, de la date de péremption établie conformément au RCP ou à l'AMM et la recherche d'éventuelles contaminations croisées.

La fixation de la date de péremption des aliments médicamenteux est sous la responsabilité du fabricant. Elle est documentée et étayée, lorsqu'elle s'écarte des dispositions du RCP ou de l'AMM du prémélange médicamenteux utilisé, par des contrôles de stabilité de l'aliment médicamenteux.

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 de contamination croisée et un test d'homogénéité ;
- 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. Ce dernier s'appuie sur un contrôle analytique de la teneur en principe actif des aliments médicamenteux fabriqués. Ce contrôle analytique est réalisé au minimum à la fréquence suivante :
 - un pour 200 tonnes d'aliments médicamenteux fabriqués pour les établissements fabriquant moins de 2 000 tonnes d'aliment médicamenteux par an ;
 - un par mois pour les établissements fabriquant entre 2 000 tonnes et 8 000 tonnes d'aliment médicamenteux par an ;
 - deux par mois pour les établissements fabriquant plus de 8 000 tonnes d'aliment médicamenteux par an.

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

6.21. Les contrôles effectués sont enregistrés et les enregistrements comprennent au moins les données suivantes :

- a) Le nom du produit ;
- b) Le numéro de lot ;
- c) Les références aux spécifications et aux procédures de contrôle correspondantes ;
- d) Le cas échéant, les résultats des analyses ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
- e) Les dates des contrôles ;
- f) Le cas échéant, les références de la personne ayant effectué les contrôles ;
- g) L'action entreprise en cas de non-conformité.

6.22. Les résultats sont vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence.

6.23. Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, sont réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité. Les résultats sont enregistrés.

6.24. Dans le cas d'un laboratoire interne à l'établissement en charge du contrôle des aliments médicamenteux, les mesures suivantes sont appliquées :

6.24.1. Une attention particulière est portée à la qualité de la verrerie graduée, des réactifs (solutions titrées, étalons) et des milieux de culture. Leur préparation se fait selon des procédures écrites.

6.24.2. Les produits ou solutions de réactifs destinés à un usage prolongé portent la date de leur préparation et la signature de celui qui les a préparés. La date de péremption des réactifs instables et des milieux de culture est indiquée sur l'étiquette, de même que les conditions particulières de conservation. De plus, pour les solutions titrées, la dernière date de titrage et le titre en cours sont indiqués.

6.24.3. Lorsque cela s'avère nécessaire, la date de réception des produits utilisés pour les analyses (par exemple les réactifs et les substances de référence) est indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation sont respectées. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une identification et/ou d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.

CHAPITRE VII

Distribution en gros

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).

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.

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 doivent donc être 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 doit se doter des moyens suffisants et adaptés à cette activité. Il doit prendre 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 à l'alimentation animale, en évitant les erreurs et les contaminations croisées.

Approvisionnement en aliment médicamenteux

7.1. Les établissements de distribution d'aliments médicamenteux doivent s'assurer, avant référencement, que les aliments médicamenteux qu'ils acquièrent sont conformes à la réglementation pharmaceutique en vigueur :

- le fabricant ou l'importateur est un établissement ayant obtenu les autorisations nécessaires pour la fabrication, l'importation ou la distribution d'aliments médicamenteux au titre de l'article L. 5142-1 du code de la santé publique ou de la directive 90/167/CEE ;
- lorsque l'aliment médicamenteux est importé, il est accompagné du certificat mentionné à l'article R. 5141-125 du code de la santé publique.

Réception

7.2. Les zones de réception des marchandises sont conçues pour que les livraisons soient protégées des intempéries pendant le déchargement.

7.3. Les opérations de réception doivent suivre des instructions et des procédures écrites.

7.4. Ces opérations ont notamment pour objet de vérifier :

- la conformité des produits avec la commande ;
- les dates de péremption ;
- l'absence de détérioration apparente des conditionnements ou emballages.

Stockage

7.5. Les dispositions générales et particulières aux zones de stockage du chapitre III s'appliquent aux distributeurs d'aliments médicamenteux.

7.6. Les distributeurs d'aliments médicamenteux doivent disposer de zones de stockage adaptées à la détention des produits en sacs.

7.7. Lorsque l'établissement assure le stockage d'autres produits destinés à l'alimentation animale, des zones de stockage différenciées sont aménagées pour éliminer les causes d'erreurs et de contamination croisée.

7.8. Une zone de stockage spécifique est prévue pour la détention des aliments médicamenteux refusés ou récupérés.

Préparation des commandes

7.9. Les fabricants et distributeurs d'aliments médicamenteux sont tenus aux obligations du code de la santé publique relatives à la distribution en gros et au détail des aliments médicamenteux, et notamment :

- s'assurer de la qualité du destinataire français ou ressortissant de la Communauté européenne, au regard de la commande d'aliments médicamenteux (établissement autorisé pour cette activité, personne habilitée à détenir des aliments médicamenteux ou investigateur habilité à les expérimenter sur les animaux) ;
- assurer le transport dans des conditions garantissant la qualité du produit (conservation, homogénéité, intégrité du conditionnement) et l'absence de contamination croisée ;
- assurer la traçabilité des acquisitions et des cessions.

Prise de commande et validation

7.10. La prise de commande doit être confiée à du personnel désigné et formé pour cette activité.

7.11. Des instructions et des procédures écrites décrivent les modalités de prise de commande en fonction des modes de transmission.

7.12. Toute commande doit être validée avant son exécution par :

- le contrôle de l'identité et de l'habilitation mise à jour de la personne ayant passé la commande ;
- la vérification des pièces justificatives et de leur libellé (ordonnance le cas échéant, bon de commande) ; ces pièces doivent être conservées et mises à la disposition des agents de l'autorité administrative compétente pendant une période de cinq ans après la date de distribution.

Préparation des commandes et emballage

7.13. Les commandes, une fois validées, doivent être préparées de manière à garantir l'adéquation de la fourniture à la demande et la qualité des produits. Il conviendra en particulier de :

- vérifier la dénomination ou la composition qualitative et quantitative ainsi que les quantités préparées d'aliments médicamenteux ;
- vérifier l'intégrité des conditionnements ;
- vérifier les dates de péremption ;
- prévenir toute détérioration et toute contamination lors du transport ;
- éliminer les effets néfastes de la chaleur, du froid, de la lumière, de l'humidité et de tout facteur d'environnement susceptible de nuire à la qualité des aliments médicamenteux.

Enregistrement

7.14. Avant toute livraison, il doit être procédé à l'enregistrement de la cession ou délivrance dans les conditions prévues aux articles R. 5142-58 et R. 5142-59 du code de la santé publique.

Livraison en gros d'aliments médicamenteux

7.15. Les aliments médicamenteux doivent être transportés dans des conditions garantissant le maintien de leur qualité et la traçabilité des lots, en respectant au moins les conditions suivantes :

- conserver l'identification de l'expéditeur et du destinataire ;
- préserver l'intégrité du conditionnement des aliments médicamenteux ;
- prendre les précautions adéquates contre les contaminations croisées ;
- mettre en œuvre des mesures de protection contre les conditions excessives de chaleur, d'humidité, etc., et contre les micro-organismes et autres parasites ou animaux nuisibles ;
- respecter les délais de livraison prévus par la demande et la réglementation, notamment en cas d'urgence.

7.16. Lorsqu'il ne l'assure pas lui-même, le fabricant ou le distributeur doit s'assurer que les transporteurs ou les livreurs auxquels il a recours respectent les précautions à prendre lors du transport des aliments médicamenteux telles que définies ci-dessus (cf. chapitre VIII).

7.17. Le fabricant ou le distributeur doit assurer la remise effective de l'aliment médicamenteux au destinataire de la commande afin de garantir la traçabilité de l'opération et éviter les vols ou détournements de produits.

CHAPITRE VIII

Transport et analyse

Principe

Les analyses et le transport d'aliments médicamenteux peuvent être confiés à des entreprises n'ayant pas le statut d'établissement pharmaceutique vétérinaire.

Néanmoins, le sous-traitant 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 cocontractant en vue de fixer les obligations de chaque partie.

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.

L'établissement pharmaceutique vétérinaire donneur d'ordre

8.2. Il appartient au donneur d'ordre :

- d'évaluer la capacité de son 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.

Le cocontractant

8.3. Le 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.

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 qu'entre le premier donneur d'ordre et le cocontractant.

Le contrat

8.5. Le contrat écrit précise les responsabilités respectives des deux parties et les clauses techniques. Il prévoit une disposition autorisant la visite des locaux de l'entreprise en charge des analyses ou du transport par la personne désignée de l'établissement pharmaceutique vétérinaire donneur d'ordre.

Il précise que le cocontractant et, le cas échéant, le sous-traitant sont soumis aux inspections des autorités compétentes.

8.6. Les résultats d'analyses sont conservés par le donneur d'ordre ou immédiatement accessibles à sa demande.

CHAPITRE IX

Réclamations et rappels d'aliment médicamenteux

Principe

Tout fabricant et tout distributeur d'aliments médicamenteux mettent en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication est enregistrée et étudiée par le fabricant.

Le fabricant informe l'Agence nationale du médicament vétérinaire de tout rappel de lot d'aliments médicamenteux ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution. Lorsque les lots ont été commercialisés hors du territoire national, il indique dans la mesure du possible les pays de destination. Ce rappel tient compte des obligations relatives à la pharmacovigilance.

Toute réclamation ou autre information concernant un aliment médicamenteux supposé défectueux est examinée soigneusement selon des procédures écrites. Pour parer à toute éventualité, un système de rappel des aliments médicamenteux est organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout aliment médicamenteux défectueux ou suspecté de l'être. Lorsque l'incident est en rapport avec la qualité du prémélange médicamenteux, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'exploitant du prémélange médicamenteux est informé sans délai.

Réclamations

9.1. S'il ne l'assure pas lui-même, le responsable pharmaceutique désigne une personne chargée de traiter les réclamations et de décider des mesures à prendre, qui l'informe de toute réclamation ou enquête.

9.2. Des procédures écrites sont établies, décrivant les actions à entreprendre, y compris la nécessité d'envisager un rappel, en cas de réclamation concernant un aliment médicamenteux supposé défectueux.

9.3. Tous les détails d'une réclamation concernant un aliment médicamenteux défectueux sont enregistrés. Chaque réclamation est étudiée de façon approfondie sous la responsabilité du responsable pharmaceutique.

9.4. Lorsque l'on suspecte la non-conformité d'un lot ou que celle-ci a été établie, il convient d'examiner la nécessité de contrôler également d'autres lots qui pourraient comporter le même défaut. En particulier, les lots qui contiennent une partie recyclée du lot défectueux sont contrôlés.

9.5. Toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une réclamation sont enregistrées et reliées au dossier de lot correspondant.

9.6. Les réclamations sont régulièrement réexaminées pour rechercher tout indice concernant des problèmes ponctuels ou répétitifs qui nécessitent la mise en place d'actions correctives.

9.7. L'Agence nationale du médicament vétérinaire et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'exploitant du prémélange médicamenteux sont informés lorsque des éléments tendent à démontrer que le prémélange médicamenteux est à l'origine d'une anomalie dans une fabrication ou lors de la conservation d'un aliment médicamenteux, ou encore de tout autre élément pouvant avoir des conséquences en matière de santé publique ou animale.

Rappels

9.8. Le rappel de lot d'aliment médicamenteux peut être demandé par les autorités compétentes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'exploitant du prémélange médicamenteux, le fabricant ou le distributeur d'aliment médicamenteux.

9.9. S'il ne l'assure pas lui-même, le responsable pharmaceutique désigne une personne chargée de l'exécution et de la coordination des rappels, qui l'informe des mesures mises en œuvre.

9.10. Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels sont établies, régulièrement vérifiées et mises à jour.

9.11. Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement et à tout moment.

9.12. Les lots d'aliments médicamenteux rappelés sont identifiés et stockés séparément dans une zone sûre, dans l'attente d'une décision sur leur devenir.

9.13. Le déroulement du rappel est enregistré et un rapport final est préparé, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées.

9.14. L'efficacité des dispositions prises pour effectuer les rappels est réévaluée régulièrement.

CHAPITRE X

Auto-inspection

Principe

Les auto-inspections font partie de l'organisation de la qualité et sont réalisées périodiquement en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de distribution et de proposer les mesures correctives nécessaires.

Généralités

10.1. Les recommandations relatives au personnel, aux locaux, au matériel, aux documents, à la production, au contrôle de la qualité, à la distribution des aliments médicamenteux, aux dispositions prises pour éviter les contaminations croisées, traiter les réclamations et les rappels, sont examinées à intervalles réguliers suivant un programme préétabli.

10.2. Des auto-inspections sont conduites de façon indépendante et approfondie par des personnes compétentes de l'entreprise et désignées à cet effet. Des audits indépendants effectués par des auditeurs externes peuvent également s'avérer utiles.

10.3. Toutes les auto-inspections font l'objet d'un compte rendu. Les rapports contiennent toutes les observations faites pendant ces auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement sont élaborés. Ils sont validés par le responsable pharmaceutique.

DEUXIÈME PARTIE

LIGNES DIRECTRICES PARTICULIÈRES

LIGNE DIRECTRICE N° 1

Test d'homogénéité des lots industriels d'aliments médicamenteux

1. Objectif

L'objectif de ce test est de valider le matériel et les procédures de préparation des aliments médicamenteux. Il permet de démontrer la répartition homogène de la ou des substances médicamenteuses apportées par l'incorporation d'un prémélange médicamenteux dans tout lot d'aliment médicamenteux fabriqué dans les mêmes conditions.

2. Principe

L'homogénéité du lot d'aliment médicamenteux est un facteur de qualité essentiel à la mise en œuvre du traitement des animaux. L'efficacité du traitement dépend du respect de la dose administrée, elle doit être régulièrement répartie dans l'aliment médicamenteux afin que des lots d'animaux homogènes qui ingèrent individuellement des quantités identiques soient traités de façon équivalente.

Les prémélanges médicamenteux bénéficiant d'une AMM ont fait l'objet lors de leur développement d'un certain nombre d'essais pour évaluer leur comportement lors de leur incorporation dans un aliment médicamenteux. La mise en œuvre d'autres conditions de préparation non prévues par les RCP des prémélanges médicamenteux utilisés suppose une validation préalable et périodique du matériel et des procédures de fabrication des aliments médicamenteux.

L'aliment médicamenteux testé résulte de l'incorporation dans un aliment pour animaux d'un prémélange médicamenteux. L'incorporation peut être suivie d'une granulation avant conditionnement ou livraison.

La méthode consiste à :

- choisir un traceur ;

- fabriquer un nombre significatif de lots (au moins trois lors du test initial ou sur une nouvelle ligne) ;
- procéder à l'échantillonnage ;
- doser le traceur dans les prélèvements ;
- analyser le résultat des tests sur des paramètres statistiques pertinents.

Ce test est réalisé avant la mise en service de l'installation et répété de manière périodique tout au long de son utilisation et au moins une fois par an, de façon à garantir la qualité des mélanges. Il est également répété à chaque changement de matériel ou intervention lourde de maintenance. Les résultats sont archivés.

Il peut être réalisé avec la contribution d'intervenants extérieurs à l'entreprise.

3. Mise en œuvre de la méthode

Avertissement : un lot est le résultat d'une opération de mélange (charge de mélangeuse).

La méthode est adaptée au site de fabrication et validée par le responsable pharmaceutique.

a) *Choix du traceur*

Le traceur correspond aux critères suivants :

- c'est une substance médicamenteuse ou, à défaut, un traceur externe ;
- il est incorporé à un taux minimum de 100 ppm ;
- il peut être dosé par une méthode d'analyse exacte, répétable, sensible et simple, par exemple celle validée à l'occasion de l'AMM du prémélange médicamenteux ;
- il est apporté par une seule origine dans le cas d'un traceur externe ;
- il ne doit pas être détruit ou modifié par les opérations réalisées entre l'incorporation et le point de prélèvement.

Le prémélange médicamenteux bénéficiant d'une AMM doit être incorporé dans les conditions fixées par le RCP.

b) *Réalisation du test*

Le test est effectué en mettant en jeu l'ensemble du matériel destiné à la préparation de l'aliment médicamenteux, après la dernière étape de mélange ou d'incorporation des prémélanges et le plus près possible du conditionnement.

Les différents lots inclus dans le test sont fabriqués de manière rapprochée.

c) *Méthode d'échantillonnage*

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.

La taille des prélèvements est représentative de la ration journalière d'un animal d'une espèce de destination de l'aliment médicamenteux. Le nombre de prélèvements prend en compte la durée de la fabrication et la taille moyenne des lots d'aliments médicamenteux.

Chaque prélèvement ne peut être inférieur à 100 grammes. Le nombre de prélèvements ne peut être inférieur à dix, le nombre recommandé est de vingt prélèvements.

d) *Lieu de prélèvement*

Le lieu de prélèvement est un point situé après la dernière étape de mélange ou d'incorporation, le plus près possible du conditionnement, en toute sécurité pour les opérateurs.

e) *Méthode de prélèvement*

Les prélèvements sont répartis de façon régulière tout au long du temps de vidange. L'étiquetage des prélèvements doit comporter un numéro d'identification spécifique permettant de retracer la chronologie de la vidange de la chaîne.

f) *Traitement des analyses*

Le conditionnement, l'expédition des prélèvements au laboratoire d'analyse retenu ainsi que le traitement par le laboratoire devront être réalisés dans des conditions assurant le maintien de leurs caractéristiques.

g) *Traitement des résultats*

L'homogénéité est appréciée sur la base d'essais sur la moyenne ou la variance obtenue par rapport à la valeur cible souhaitée dans l'aliment médicamenteux.

Les résultats sont conformes si :

- la concentration moyenne est comprise entre 80 % et 110 % de la concentration attendue ;
- le coefficient de variation total est inférieur ou égal à 5 %. Si le coefficient de variation est compris entre 5 % et 10 %, les résultats sont considérés comme acceptables, sous réserve d'une analyse des causes et de propositions de mesures correctives.

Tout résultat non conforme fait l'objet d'une évaluation et de propositions de mesures correctives.

LIGNE DIRECTRICE N° 2

Test d'évaluation de la contamination croisée dans les lots industriels d'aliments médicamenteux

1. Objectif

Le test a pour objectif de mesurer le niveau de contamination croisée. Il permet de mettre en évidence l'incidence des sources ou facteurs de contamination sur les fabrications en routine de lots d'aliments médicamenteux.

2. Principe

L'application d'un test d'évaluation de la contamination croisée ne peut se concevoir qu'après avoir procédé à une analyse de risques et établi des procédures de maîtrise de la qualité des procédés de fabrication incluant le conditionnement. Ces réflexions permettent de définir la succession des produits dans les locaux et sur le matériel utilisé.

Ce test n'est que le reflet *a posteriori* de l'ensemble des mesures relatives à la qualité prises pour éviter les contaminations croisées.

Ce test comporte les étapes suivantes :

- choix d'un traceur ;
- fabrication d'un nombre significatif de lots traceurs et collecteurs ;
- échantillonnage ;
- dosage du traceur dans les prélèvements ;
- analyse des résultats des tests sur des paramètres statistiques pertinents.

Ce test est réalisé avant la mise en service de l'installation et répété de manière périodique, au moins une fois par an, tout au long de son utilisation de façon à garantir l'absence ou le faible niveau de contaminations croisées. Il est également répété à chaque changement de matériel ou intervention lourde de maintenance. Les résultats sont archivés.

3. Mise en œuvre de la méthode

Avertissement : un lot est le résultat d'une opération de mélange (charge de mélangeuse).

La méthode est adaptée au site de fabrication et validée par le responsable pharmaceutique.

a) Choix du traceur

Le traceur est une substance médicamenteuse, c'est-à-dire un principe actif de prémélange médicamenteux utilisé dans la fabrication des aliments médicamenteux, représentatif des risques majeurs de contamination ou à défaut un traceur externe. Le recours à un traceur externe est justifié. Dans cette hypothèse, il est absent des matières premières supports des lots utilisées pour le test et stable par rapport au procédé de fabrication.

Le taux d'incorporation du traceur interne est celui utilisé pour les aliments médicamenteux. Pour le traceur externe, il doit être suffisant compte tenu de son seuil de détection.

Le traceur correspond, en outre, aux critères suivants :

- il est choisi en rapport avec l'analyse de risque ;
- il peut être dosé par une méthode d'analyse exacte, répétable, sensible et simple, par exemple celle validée à l'occasion de l'AMM du prémélange médicamenteux ;
- il est absent de la formulation des lots collecteurs ;
- il est incorporé à un taux suffisant pour que, compte tenu de son seuil de détection, il autorise la détection d'une contamination minimale de 0,5 %.

b) Réalisation des lots supports du test

Le traceur est incorporé dans la fabrication de lots d'aliments médicamenteux nommés lots traceurs (deux lots au minimum).

Ensuite, plusieurs lots d'aliments sont fabriqués et conditionnés sur les mêmes équipements après avoir appliqué les mesures habituelles de vidange et de nettoyage. Ces lots sont nommés les lots collecteurs (deux lots au minimum).

La taille des lots est identique entre les lots traceurs et collecteurs et, en tout état de cause, reflète la taille moyenne des lots industriels.

c) Prélèvement et traitement des échantillons

Les échantillons sont prélevés sur les différents lots fabriqués, traceurs et collecteurs, pour rechercher les taux du traceur.

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.

Le nombre et la taille des prélèvements sont également représentatifs de la ration journalière d'un animal d'une espèce de destination de l'aliment médicamenteux. Le nombre de prélèvements prend en compte la durée de la fabrication et la taille moyenne des lots d'aliments médicamenteux.

Chaque prélèvement ne peut être inférieur à 100 grammes. Le nombre de prélèvements ne pourra être inférieur à dix sur le dernier lot traceur et sur chacun des lots collecteurs. Le nombre recommandé de prélèvements est de trente par lot.

Les prélèvements sur les différents lots sont effectués aux mêmes lieux, en toute sécurité pour les opérateurs, de préférence dans des lieux de faible débit et déterminés par l'analyse de risque et dans tous les cas après les opérations de mélange. Il est souhaitable de réaliser des prélèvements en fin de chaîne de fabrication, y compris la granulation et le conditionnement, en respectant les exigences exposées précédemment.

4. Traitement et analyse des échantillons

a) Traitement des échantillons

Chaque échantillon est homogénéisé et une partie aliquote est prélevée. Les parties aliquotes du dernier lot traceur sont regroupées de façon à ne faire qu'un seul échantillon.

Il est recommandé que les échantillons de chaque lot collecteur soient répartis en trois échantillons moyens : un avec les 2 premiers, un avec les intermédiaires et un avec au maximum les 6 derniers sans que ce nombre n'excède le tiers du nombre total d'échantillons.

b) Expression et interprétation des résultats

L'interprétation des résultats tient compte de l'analyse de risque, du tonnage et de la séquence des fabrications ainsi que des contraintes matérielles. Les niveaux de contamination doivent être décroissants dans les lots collecteurs. La conclusion sur le niveau de contamination croisée acceptable est apportée par l'étude des caractéristiques de la décroissance des taux du traceur.

La teneur du lot traceur de référence est comprise entre 80 % et 110 % de la teneur de traceur incorporé.

Les résultats de recherche de la concentration en traceur dans chaque lot (traceurs et collecteurs) pour tous les échantillons peuvent être exprimés selon les modalités suivantes :

- sous forme d'une courbe de décroissance ;
- en exprimant la teneur en traceur dans les lots collecteurs en pourcentage de la teneur obtenue dans le lot traceur.

Sur la base de l'analyse de risque conduite dans l'évaluation des contaminations croisées, notamment la gestion des incompatibilités (cf. production 5.15), le fabricant définit pour les lots qui ont le statut de lot collecteur le niveau d'acceptation des résultats qui, en tout état de cause, ne doivent pas excéder une teneur en traceur de 5 % dans le premier lot collecteur, 1 % dans le second.

Tout résultat non conforme fait l'objet d'une évaluation et de propositions de mesures correctives.

LIGNE DIRECTRICE N° 3

Systemes informatisés

1. Principe

L'introduction des systèmes informatisés dans les systèmes de fabrication, y compris le stockage, la distribution et le contrôle de la qualité, n'enlève rien à l'obligation d'appliquer les principes figurant dans le guide. Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, le système utilisé est validé afin de vérifier que la qualité du produit ne peut être affectée. Il faut tenir compte du risque de perdre certains aspects du système en réduisant l'implication des opérateurs.

2. Personnel

Il est essentiel de veiller à ce qu'il y ait une coopération étroite entre le personnel occupant les postes clés et le personnel chargé des systèmes informatisés. Les personnes assurant des responsabilités reçoivent une formation appropriée en vue de la gestion et de l'utilisation de systèmes informatisés dans leur domaine de responsabilité.

Le responsable pharmaceutique est consulté sur la nomination de la personne habilitée à gérer les systèmes informatisés.

3. Validation

Le degré de validation nécessaire dépend d'un certain nombre de facteurs et notamment de l'usage auquel le système va être destiné, de sa nature prospective ou rétrospective et de l'introduction ou non de nouveaux éléments. La validation doit être considérée comme une partie de l'ensemble du cycle de vie d'un système informatique. Ce cycle comprend plusieurs étapes qui sont la planification, la définition, la programmation, les essais, la réception, la documentation, l'exploitation, le contrôle et les modifications.

4. Système

Le matériel est installé dans un cadre approprié de sorte que des facteurs extérieurs ne puissent causer des interférences.

Une description du fonctionnement opérationnel des systèmes (logiciels) est établie (éventuellement avec des diagrammes) et mise à jour régulièrement. Les principes, les objectifs et les mesures de sécurité ainsi que les principales caractéristiques du fonctionnement des systèmes et de leurs interactions sont décrits.

Le cas échéant, le système comprend des contrôles automatiques de la saisie et du traitement exact des données.

Avant la mise en service, tout système informatisé est contrôlé et évalué par rapport aux objectifs fixés. S'il remplace un système manuel, les deux systèmes fonctionnent en parallèle pendant un certain temps dans le cadre de la procédure d'essai et de validation.

Les données ne sont introduites ou modifiées que par des personnes autorisées. Afin d'éviter l'introduction non autorisée de données, les moyens les plus appropriés comprennent notamment l'usage d'une clé, d'une carte d'accès ou d'un code personnel ou encore la limitation d'accès aux terminaux.

Il faut prévoir une procédure pour l'octroi, le retrait et le changement de l'autorisation d'introduire et de modifier les données.

Lorsque des données critiques sont saisies par un opérateur (par exemple, le poids et le numéro du lot d'un ingrédient au cours d'une préparation), il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour vérifier l'exactitude de ce qui est enregistré. Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés.

Le système enregistre l'identité des opérateurs qui introduisent des données critiques. L'autorisation de modifier les données introduites est réservée à des personnes désignées nommément. Toute modification de données critiques doit être autorisée et enregistrée, avec le motif du changement. Il convient d'envisager un système capable de produire un enregistrement complet de toutes les entrées et modifications (piste d'audits).

Toute modification d'un système ou programme informatisé est réalisée conformément à une procédure définie prévoyant des dispositions relatives à la validation, au contrôle, à l'autorisation et à la mise en œuvre de la modification. Cette modification ne peut être exécutée qu'avec l'autorisation de la personne responsable de la partie du système concernée et doit être enregistrée. Toute modification significative est validée.

En vue d'un audit sur la qualité ou d'une inspection, le résultat de l'exploitation des données stockées électroniquement est compréhensible.

Les données sont protégées par des moyens physiques ou électroniques contre les dommages accidentels ou volontaires, et ce conformément au point 4.8 des règles générales. Les données stockées sont régulièrement contrôlées, ainsi qu'à chaque modification de l'équipement informatique ou de ses programmes, en vue de garantir leur accessibilité, leur stabilité et leur précision.

Les données sont protégées par des opérations de sauvegarde effectuées à intervalles réguliers. Les données sauvegardées sont stockées aussi longtemps que cela est nécessaire dans des emplacements séparés et sûrs.

Il convient de prévoir des mesures de remplacement adéquates permettant le fonctionnement des systèmes qui sont mises en œuvre en cas de panne. Le temps nécessaire à la mise en place des mesures de remplacement est en rapport avec le degré d'urgence. A titre d'exemple, les données nécessaires aux rappels sont disponibles rapidement.

Les procédures à suivre en cas de défaillances ou d'arrêts ayant un impact sur la fabrication ou la distribution des aliments médicamenteux sont définies et validées. Toutes les défaillances et les mesures prises pour y remédier sont enregistrées.

Une procédure est établie pour l'enregistrement et l'analyse des erreurs et pour leur correction.

Lorsqu'il est fait appel à une entreprise pour une prestation de service dans le domaine de l'informatique, il faut prévoir un accord formel précisant clairement les responsabilités de ce contractant.