

Arrêté Ministériel n° 2003-175 du 3 mars 2003 relatif aux conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements de fabrication, de vente et de distribution en gros de médicaments vétérinaires.

Vu la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 7.391 du 17 juin 1982 relative à la composition du Conseil d'administration des sociétés vétérinaires ;

Vu l'arrêté ministériel n° 81-477 du 29 septembre 1981 relatif à la pharmacie vétérinaire, modifié ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 ;

Arrêtons :

**SECTION I.
DES DEFINITIONS ET ACTIVITES**

Article Premier.

Les dispositions de la présente section sont applicables aux entreprises pharmaceutiques vétérinaires ainsi qu'à leurs établissements.

Art. 2.

Est considéré comme :

1° Fabricant, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur utilisation lors d'essais cliniques sur l'animal, à la fabrication de médicaments vétérinaires autres que les aliments médicamenteux.

La fabrication comprend les opérations d'achat des matières premières et des articles de conditionnement, de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, réalisées conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication figurant en annexe du présent arrêté.

Pour les médicaments soumis à des essais cliniques, les opérations de suivi desdits médicaments et, s'il y a lieu, de leur retrait sont effectuées par le fabricant, sous la responsabilité du promoteur mentionné à l'article 2 de l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires ;

2° Importateur, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur utilisation lors d'essais cliniques sur l'animal, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments vétérinaires, autres que les aliments médicamenteux, qui proviennent :

a) d'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ;

b) ou d'Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque ces médicaments vétérinaires ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre de l'article 44 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Pour les médicaments soumis à des essais cliniques, les opérations de suivi desdits médicaments et, s'il y a lieu, de leur retrait sont effectuées par l'importateur, sous la responsabilité du promoteur précité ;

3° Exploitant, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'exploitation de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques et que les aliments médicamenteux.

L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de retrait des lots ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.

L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement, respectivement prévus aux articles 9 et 15 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament vétérinaire ;

4° Dépositaire, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs exploitants, au stockage de médicaments vétérinaires dont elle n'est pas propriétaire et à leur distribution en gros et en l'état ;

5° Distributeur en gros de médicaments vétérinaires, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'achat et au stockage de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques et que les aliments médicamenteux, en vue de leur distribution en gros et en l'état ;

6° Distributeur en gros à l'exportation, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'achat de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques et que les aliments médicamenteux, à leur stockage et à leur exportation en l'état ;

7° Distributeur en gros de médicaments vétérinaires antiparasitaires destinés au traitement externe des animaux de compagnie, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments vétérinaires antiparasitaires destinés au traitement externe des animaux de compagnie entrant dans le champ de la dérogation prévue au deuxième alinéa de l'article 29 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, et à leur distribution en gros et en l'état ;

8° Distributeur de médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs promoteurs mentionnés à l'article 2 de l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires précité, au stockage de médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques, fabriqués ou importés par des entreprises définies au 18 ou au 28 du présent article et à leur distribution en l'état ;

9° Distributeur en gros de prémélanges médicamenteux, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de prémélanges médicamenteux et à leur distribution en gros et en l'état ;

10° Distributeur en gros à l'exportation de prémélanges médicamenteux, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'achat et au stockage de prémélanges médicamenteux et à leur exportation en l'état ;

11° Fabricant d'aliments médicamenteux, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, en vue de leur vente, de leur cession à titre gratuit ou de la réalisation d'essais cliniques sur l'animal, à la fabrication d'aliments médicamenteux ; cette fabrication comprend les opérations concernant l'achat du ou des prémélanges médicamenteux, des articles de conditionnement, le mélange, le contrôle de la qualité, les opérations de stockage correspondantes, les contrôles correspondants notamment en matière d'homogénéité, ainsi que le suivi des lots et, s'il y a lieu, leur retrait.

Pour les aliments médicamenteux soumis à des essais cliniques, les opérations de distribution, de suivi des dits médicaments et, s'il y a lieu, de leur retrait sont effectuées par le fabricant, sous la responsabilité du promoteur précité ;

12° Importateur d'aliments médicamenteux, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, en vue de leur vente, de leur cession à titre gratuit ou de la réalisation d'essais cliniques sur l'animal, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité des lots d'aliments médicamenteux ainsi qu'au suivi et, s'il y a lieu, au retrait des lots d'aliments médicamenteux en provenance :

a) d'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ;

b) ou d'Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque les aliments médicamenteux ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre de l'article 4 de la Directive 90/167/CEE du Conseil, du 26 mars 1990 établissant les conditions de préparation, de mise sur le marché et d'utilisation des aliments médicamenteux pour animaux dans la Communauté.

Pour les aliments médicamenteux soumis à des essais cliniques, les opérations de distribution, de suivi desdits aliments médicamenteux et, s'il y a lieu, de retrait sont effectuées par l'importateur, sous la responsabilité du promoteur susmentionné ;

13° Distributeur d'aliments médicamenteux, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'achat et au stockage d'aliments médicamenteux autres que ceux soumis à des essais cliniques et à leur distribution en l'état ;

14° Distributeur à l'exportation d'aliments médicamenteux, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'achat et au stockage d'aliments médicamenteux autres que ceux soumis à des essais cliniques et à leur exportation en l'état.

Art. 3.

Pour les médicaments autres que ceux soumis à des essais cliniques sur l'animal et que les aliments médicamenteux, lorsque le fabricant ou l'importateur n'assure pas lui-même l'exploitation, il ne peut vendre en gros, ni céder à titre gratuit les médicaments qu'il fabrique ou importe que par

l'intermédiaire de l'exploitant qui assure ces opérations de vente ou de cession.

Les exploitants, les dépositaires et les distributeurs en gros de médicaments vétérinaires ne peuvent distribuer les médicaments qu'ils stockent qu'à d'autres entreprises autorisées à les distribuer en gros ou à des personnes physiques ou morales habilitées à les délivrer.

Les exploitants, les dépositaires et les distributeurs de prémélanges médicamenteux ne peuvent distribuer les prémélanges médicamenteux qu'ils stockent qu'à d'autres entreprises autorisées à les distribuer en gros ou à des personnes physiques ou morales autorisées à fabriquer des aliments médicamenteux.

Les distributeurs de médicaments soumis à des essais cliniques ne peuvent distribuer ces médicaments qu'à d'autres distributeurs de médicaments soumis à des essais cliniques, aux investigateurs définis à l'article 2 de l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires ou à des personnes physiques ou morales habilitées à exercer des activités analogues hors du territoire national.

Les fabricants, les importateurs et les distributeurs d'aliments médicamenteux ne peuvent distribuer les aliments médicamenteux qu'aux personnes physiques ou morales habilitées à les délivrer, à d'autres distributeurs ou exportateurs d'aliments médicamenteux ou aux éleveurs, dans les conditions mentionnées à l'article 25 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 précitée. Les aliments médicamenteux pour essais cliniques ne peuvent être distribués que par les fabricants ou importateurs précités et uniquement aux investigateurs ou à des personnes physiques habilitées à exercer des activités analogues hors du territoire national.

Art. 4.

Les entreprises définies à l'article premier du présent arrêté peuvent exporter les médicaments vétérinaires qu'elles vendent, cèdent à titre gratuit ou distribuent.

Les exportations effectuées par ces entreprises vers des Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen ne peuvent être destinées qu'à des personnes physiques ou morales autorisées à exercer des activités analogues ou habilitées à délivrer ces médicaments ou, dans le cas des aliments médicamenteux, à les utiliser dans ces Etats.

SECTION II. DE L'AUTORISATION D'OUVERTURE

I. De la demande d'autorisation

Art. 5.

La demande d'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique vétérinaire prévue à l'article 19 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire est présentée par le pharmacien ou le vétérinaire responsable mentionné à l'article 18 de la loi précitée.

Etablie en double exemplaire, la demande est adressée au Ministre d'Etat.

L'autorisation d'ouverture est délivrée par arrêté ministériel. Elle intervient dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet et régulier.

Art. 6.

La demande mentionnée à l'article 5 ci-dessus, comportant les nom, prénom, nationalité, adresse et signature du pharmacien ou vétérinaire responsable, précise :

a) le nom et le prénom du pharmacien propriétaire de l'entreprise ou, dans le cas où l'entreprise est la

propriété d'une société, la forme, la dénomination sociale et l'adresse du siège social de la personne morale ;

b) l'adresse de l'établissement et, s'il y a lieu, du siège social et des annexes ;

c) la nature des activités de l'établissement.

A chaque demande est joint un dossier comportant :

a) une copie certifiée conforme du diplôme de docteur en pharmacie ou de docteur vétérinaire postulant ;

b) toute pièce établissant que le pharmacien, le vétérinaire ou la société est propriétaire ou locataire des locaux et du matériel nécessaires au fonctionnement de l'établissement ;

c) un plan coté des locaux et toutes explications relatives à leur utilisation ;

d) dans le cas où l'établissement doit être exploité par une société, les statuts et toutes pièces justifiant que cette société est constituée conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables ainsi que la copie de la décision désignant le pharmacien ou le vétérinaire appelé à être responsable au sens de l'article 18 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 précitée.

Art. 7.

Dans la mesure où le dossier présenté à l'appui de la demande comporte l'ensemble des informations et pièces mentionnées ci-dessus, il est déclaré recevable. Sa recevabilité est notifiée au requérant.

Art. 8.

Le Ministre d'Etat peut requérir du demandeur toutes informations complémentaires nécessaires à l'instruction de sa demande.

II. Des conditions de l'autorisation

Art. 9.

L'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique vétérinaire est délivrée par arrêté ministériel après enquête du service d'inspection compétent.

Lorsqu'une entreprise comprend plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires, chacun d'entre eux doit faire l'objet d'une autorisation distincte.

Lorsqu'en application de l'article 8 du présent arrêté, le Ministre d'Etat requiert toutes informations complémentaires nécessaires à l'instruction de la demande, le délai de quatre-vingt-dix jours prévu au troisième alinéa de l'article 5 est alors suspendu jusqu'à réception de ces informations.

Le silence gardé vaut refus d'autorisation à l'expiration du délai prévu à l'article 5 qui court à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet et régulier.

Art. 10.

L'autorisation d'ouverture précise la catégorie prévue à l'article 2 du présent arrêté au titre de laquelle elle est accordée. Une seule autorisation peut être accordée au même établissement au titre de plusieurs catégories.

L'autorisation d'ouverture mentionne en outre la dénomination sociale, l'adresse de l'établissement

concerné ainsi que, le cas échéant, les activités, opérations, formes pharmaceutiques, médicaments et types de produits pour lesquels elle est valable.

Elle précise le ou les lieux où s'exerceront les activités de l'établissement.

Pour les établissements où sont effectuées la fabrication et l'importation de médicaments vétérinaires, l'autorisation précise les formes pharmaceutiques concernées ou, à défaut, la nature des produits.

Art. 11.

La décision accordant ou refusant l'autorisation d'ouverture est notifiée au pharmacien ou vétérinaire responsable requérant par le Ministre d'Etat.

Le pharmacien ou vétérinaire responsable fait connaître au Ministre d'Etat la date d'ouverture effective de l'établissement.

III. De la modification de la demande initiale

Art. 12.

Conformément aux dispositions de l'article 19 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une autorisation préalable dans les conditions ci-après.

Une autorisation préalable est nécessaire pour toute modification des éléments concernant les locaux et l'équipement technique de l'établissement décrit dans le dossier de demande d'ouverture.

Pour les établissements se livrant à la fabrication ou à l'importation, une autorisation préalable est également nécessaire pour toute modification des formes pharmaceutiques ou, le cas échéant, de la nature des médicaments figurant dans l'autorisation initiale.

Art. 13.

L'autorisation visée à l'article 12 ci-dessus est délivrée par arrêté ministériel dans un délai de trente jours à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet et régulier. Lorsqu'une enquête sur place est nécessaire, ce délai peut être prorogé dans la limite de quatre-vingt-dix jours par décision du Ministre d'Etat. La décision de prorogation est notifiée au demandeur avant l'expiration du précédent délai.

Le Ministre d'Etat peut requérir toutes informations complémentaires nécessaires à l'instruction de la demande. Les délais prévus au premier alinéa ci-dessus sont alors suspendus jusqu'à réception de ces informations.

Le silence gardé vaut refus d'autorisation à l'expiration de l'un des délais mentionnés au premier alinéa ci-dessus, courant à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet et régulier.

Art. 14.

La demande d'autorisation de modification prévue à l'article 12, comportant les nom, prénom et signature du pharmacien ou du vétérinaire responsable, est adressée en double exemplaire au Ministre d'Etat.

Elle précise la nature de la ou des modifications envisagées et mentionne, en particulier :

a) les locaux concernés par la modification, qu'il s'agisse d'une extension ou d'une réduction ;

- b) l'équipement technique concerné, y compris l'informatique ;
- c) la liste des formes pharmaceutiques concernées, pour les établissements se livrant à la fabrication ou à l'importation de médicaments vétérinaires ;
- d) la liste des produits concernés autres que les médicaments vétérinaires ;
- e) le plan détaillé des locaux concernés avant et après modification et les indications techniques pertinentes relatives à la modification ;
- f) la date d'engagement, le calendrier et la durée de réalisation de la modification envisagée.

La demande est accompagnée d'une note permettant d'apprécier l'importance de la modification envisagée et ses conséquences sur l'activité et les opérations qui peuvent être exercées dans l'établissement et, lorsqu'il s'agit d'une modification des locaux par une extension ou une réduction, toute justification de la propriété ou de la location des locaux concernés par la demande.

Art. 15.

La demande d'extension d'activité de l'établissement pharmaceutique vétérinaire à une ou plusieurs catégories autres que celles pour lesquelles il est autorisé est déposée dans les conditions fixées aux articles 5 et 6 du présent arrêté.

Art. 16.

Le pharmacien responsable fait connaître au Ministre d'Etat, dans le mois de leur réalisation, la date à laquelle les modifications ont été effectivement exécutées.

Art. 17.

Le Ministre d'Etat est immédiatement informé de tout changement du pharmacien ou vétérinaire responsable ou du pharmacien ou vétérinaire suppléant ainsi que de leur départ de l'entreprise.

Art. 18.

Si, dans le délai de deux ans qui suit la notification de l'autorisation d'ouverture l'établissement ne fonctionne pas, cette autorisation devient caduque.

Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui-ci peut être prorogé par décision du Ministre d'Etat.

Art. 19.

Le pharmacien ou le vétérinaire responsable fait connaître au Ministre d'Etat, dans le mois de sa cessation, la date de la cessation effective d'activité.

IV. Du transfert de l'autorisation

Art. 20.

En cas de changement de propriété d'un établissement pharmaceutique vétérinaire, une demande de transfert de l'autorisation d'ouverture au nouveau propriétaire est adressée conjointement au Ministre d'Etat par les deux pharmaciens ou vétérinaires responsables concernés.

En cas de mise en location-gérance de l'établissement, une même autorisation est requise pour son transfert dans les mêmes conditions au locataire-gérant pour la durée de la location-gérance.

La demande de transfert d'autorisation est accompagnée d'un dossier comprenant :

- a) les documents répertoriés à l'article 6 du présent arrêté relatifs au nouveau propriétaire ou locataire-gérant, suivant le cas, de l'établissement pharmaceutique vétérinaire ainsi qu'un document établi par le pharmacien ou vétérinaire responsable précisant les conditions dans lesquelles les activités seront exercées dans ledit établissement à la suite du changement de propriété ou de la mise en location-gérance ;
- b) la copie de l'acte portant acquisition ou location-gérance de l'établissement pharmaceutique vétérinaire ;
- c) la copie des procès-verbaux des organes compétents de chaque entreprise approuvant le transfert de propriété ou la mise en location-gérance dudit établissement.

Art. 21.

I - En cas de transfert de propriété ou de mise en location-gérance affectant une partie de l'établissement pharmaceutique vétérinaire, les pharmaciens ou vétérinaires responsables concernés adressent au Ministre d'Etat, d'une part, une demande d'autorisation d'ouverture de l'établissement constitué par la partie transférée de l'établissement primitif, d'autre part, une demande de modification de l'autorisation initiale d'ouverture de cet établissement primitif, opérations qui doivent être réalisées concomitamment.

II - Au titre de l'opération de transfert ou de location-gérance, le pharmacien ou vétérinaire responsable concerné adresse au Ministre d'Etat les documents indiqués à l'article 6 du présent arrêté. Le dossier est complété par la copie de l'acte portant acquisition ou location-gérance de l'établissement pharmaceutique vétérinaire et la copie des procès-verbaux des organes compétents de chaque entreprise approuvant le transfert ou la mise en location-gérance des locaux pharmaceutiques.

III - Au titre de la modification de l'autorisation initiale d'ouverture de l'établissement primitif qui est concomitante avec le transfert de propriété ou de location-gérance, le pharmacien ou le vétérinaire responsable concerné adresse au Ministre d'Etat les documents indiqués à l'article 14 du présent arrêté.

Art. 22.

La demande de transfert est instruite dans les conditions fixées à l'article 9.

Le transfert est autorisé par arrêté ministériel.

La décision est notifiée au pharmacien ou au vétérinaire responsable.

Art. 23.

Au plus tard trois mois avant l'expiration du contrat de mise en location-gérance ou, immédiatement, en cas de rupture du contrat sans préavis, le pharmacien ou vétérinaire responsable de l'entreprise bénéficiaire de l'autorisation délivrée en application de l'article 20, fait connaître au Ministre d'Etat la date à laquelle il est mis fin à la location-gérance.

A la date d'expiration de la location-gérance, l'autorisation délivrée à ce titre devient caduque.

SECTION III. DE LA SUSPENSION OU DU RETRAIT DE L'AUTORISATION

Art. 24.

En cas d'infraction aux dispositions législatives et réglementaires relatives aux médicaments vétérinaires, la suspension, dont la durée ne peut excéder un an et le retrait de l'autorisation d'ouverture sont prononcés par le Ministre d'Etat.

Ces décisions ne peuvent intervenir qu'après que l'intéressé a été informé de la nature des infractions constatées et mis en demeure de les faire cesser dans un délai déterminé.

L'intéressé doit avoir été invité à fournir toutes explications.

SECTION IV. DES PHARMACIENS ET VETERINAIRES RESPONSABLES

Art. 25.

Le pharmacien ou le vétérinaire responsable remplissant les conditions d'exercice de la pharmacie ou de la médecine vétérinaire en Principauté de Monaco doit justifier d'une expérience pratique dans les conditions ci-après.

Art. 26.

I - Dans les entreprises mentionnées aux 1° et 2° de l'article 2 du présent arrêté, le pharmacien ou le vétérinaire responsable et le ou les pharmaciens ou vétérinaires suppléants doivent justifier d'une expérience pratique d'au moins deux ans dans un ou plusieurs établissements autorisés à fabriquer ou à importer des médicaments vétérinaires à Monaco ou dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen. Toutefois, tout ou partie de cette expérience peut avoir été acquise dans un ou plusieurs établissements autorisés à fabriquer ou à importer des médicaments à usage humain à Monaco ou dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou bien au cours de stages d'internat effectués au-delà de la première année dans ces établissements. Le pharmacien ou le vétérinaire responsable et le ou les pharmaciens ou vétérinaires suppléants doivent justifier que cette expérience pratique comporte des activités d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des principes actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments.

Dans les entreprises mentionnées au 3° de l'article 2 du présent arrêté, le pharmacien ou le vétérinaire responsable et le ou les pharmaciens ou vétérinaires suppléants, doivent justifier soit de l'expérience pratique prévue au premier alinéa, soit d'une expérience pratique d'au moins deux ans dans un établissement pharmaceutique assurant l'exploitation de médicaments à usage humain ou dans un établissement pharmaceutique vétérinaire assurant l'exploitation de médicaments vétérinaires, à condition que cette expérience ait consisté au moins en des activités de suivi des lots ou en des activités de pharmacovigilance vétérinaire.

II - La durée de l'expérience pratique prévue au I est ramenée :

1° à une année pour les professionnels dont les études supérieures ont été effectuées dans le cadre d'un régime de cinq années ;

2° à six mois :

a) pour ceux dont les études supérieures ont été effectuées dans le cadre d'un régime de six années au moins ;

b) pour ceux dont les études supérieures ont été effectuées dans un régime de cinq années, s'ils ont obtenus en outre un diplôme de troisième cycle sanctionnant des études supérieures relatives aux activités concernées, lorsque ce diplôme et l'intitulé de la formation figurent sur une liste établie par arrêté ministériel.

Art. 27.

Le pharmacien ou le vétérinaire responsable des entreprises mentionnées aux 4°, 5°, 6°, 7°, 8°, 9° et 10° de l'article 2 du présent arrêté et le ou les pharmaciens vétérinaires suppléants de leurs établissements doivent justifier d'une expérience pratique d'au moins six mois dans un établissement pharmaceutique ou dans un établissement pharmaceutique vétérinaire.

L'expérience mentionnée au présent article peut être acquise dans le cadre de leur formation pour les titulaires d'un diplôme de troisième cycle figurant sur une liste établie par arrêté ministériel.

Art. 28.

Tout acte relevant des activités mentionnées à l'article 2 ou à l'article 41 du présent arrêté doit être effectué sous le contrôle effectif d'un pharmacien ou d'un vétérinaire qui remplit, selon le cas, les conditions d'exercice de la pharmacie ou de la médecine vétérinaire à Monaco.

Tout pharmacien ou vétérinaire responsable doit être autorisé par arrêté ministériel et demander son inscription au tableau de l'Ordre correspondant.

Un pharmacien ou un vétérinaire responsable ne peut être autorisé à exercer que dans une seule entreprise. Il doit exercer personnellement sa profession.

En cas de cessation définitive de son activité ou en cas de cessation temporaire supérieure à un an, l'intéressé est tenu, sauf cas de force majeure, de demander dans le premier mois de la cessation d'activité l'annulation de son autorisation d'exercer et sa radiation du tableau correspondant de l'Ordre.

Lorsque le pharmacien ou le vétérinaire n'est pas en mesure d'assumer personnellement, dans chacun des établissements de l'entreprise, toutes les obligations législatives et réglementaires concernant les médicaments vétérinaires, il doit être désigné des pharmaciens ou vétérinaires assistants qui assument, en ce qui concerne le ou les établissements dont ils ont la charge, l'ensemble desdites obligations, sans préjudice de la responsabilité du pharmacien ou du vétérinaire responsable.

Art. 29.

Tout pharmacien ou vétérinaire assurant un remplacement doit être autorisé à exercer par arrêté ministériel et solliciter son inscription au tableau de l'Ordre correspondant.

Les pharmaciens ou vétérinaires suppléants ainsi que les gérants après décès mentionnés à l'article 20 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, doivent procéder, lors de leur désignation, aux mêmes formalités.

Art. 30.

En cas d'absence ou d'empêchement des pharmaciens ou vétérinaires responsables, leur remplacement ne peut excéder une année.

Lorsque le remplacement n'excède pas trois mois consécutifs, l'intéressé est remplacé par un pharmacien ou un vétérinaire pouvant être l'un de ses assistants qui s'engage par écrit à assurer le remplacement.

Lorsque le remplacement excède trois mois consécutifs, le remplaçant doit être inscrit à cet effet au tableau de l'Ordre dont il relève.

Dans le cas où le remplacement dépasse quinze jours consécutifs, l'organe directeur compétent doit faire connaître par lettre recommandée au directeur de l'action sanitaire et sociale les nom, adresse et qualité du remplaçant.

En cas de cessation définitive des fonctions du pharmacien ou du vétérinaire responsable, il est procédé sans délai à la désignation d'un nouveau pharmacien ou vétérinaire responsable. Celui-ci doit solliciter auprès du Ministre d'Etat une autorisation d'exercer et demander son inscription au tableau de l'Ordre correspondant. Lorsque la désignation du responsable est faite à titre provisoire, elle ne peut avoir effet que pour un an au plus.

Art. 31.

I - Dans le cas d'une entreprise, l'organe social compétent désigne, en même temps que le pharmacien ou le vétérinaire responsable, un ou plusieurs pharmaciens ou vétérinaires suppléants.

Le pharmacien ou le vétérinaire responsable suppléant doit se voir conférer, pour les périodes de remplacement, les mêmes pouvoirs et attributions que ceux conférés au pharmacien ou au vétérinaire responsable et les exercer effectivement pendant la durée du remplacement.

L'identité des pharmaciens ou vétérinaires assurant des remplacements, les dates et durées de ces remplacements sont conservées dans l'établissement pendant une durée de cinq ans.

II - Lorsque l'entreprise est la propriété d'un pharmacien ou d'un vétérinaire, son remplacement peut être assuré par :

- a) un pharmacien ou un vétérinaire responsable suppléant ou assistant de la même entreprise ;
- b) un pharmacien ou un vétérinaire n'ayant pas d'autre activité professionnelle pendant la durée de son remplacement et s'inscrivant pour ce faire à la section compétente de l'Ordre correspondant.

Art. 32.

Lorsque le pharmacien ou le vétérinaire responsable est dans l'impossibilité d'exercer ou fait l'objet d'une interdiction d'exercer, le pharmacien ou le vétérinaire suppléant accède aussitôt aux fonctions de responsable. Il est procédé, dans les conditions prévues à la désignation d'un nouveau suppléant, pharmacien ou vétérinaire.

En cas de décès du pharmacien ou du vétérinaire propriétaire de l'entreprise, le gérant après décès est le pharmacien ou le vétérinaire qui en poursuit l'exploitation dans les conditions prévues à l'article 19 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

Il est choisi parmi les pharmaciens ou les vétérinaires mentionnés au I de l'article 31 ci-dessus, et doit, dès qu'il a accepté les fonctions qui lui sont confiées par le conjoint ou les héritiers, solliciter une autorisation d'exercer auprès du Ministre d'Etat.

Art. 33.

En vue de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique, le pharmacien ou le vétérinaire désigné à l'article 18 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, exerce au moins les attributions suivantes :

- il participe à l'élaboration du programme de recherches et d'études ;
- il signe, après avoir pris connaissance des rapports d'expertise, les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;
- il organise et surveille la fabrication, le conditionnement, le stockage, le contrôle et la délivrance à titre onéreux ou gratuit des médicaments, ainsi que la publicité les concernant ;

- il a autorité sur les pharmaciens ou vétérinaires assistants ;

- il signale aux dirigeants de la société les difficultés inhérentes aux conditions d'exploitation qui sont de nature à faire obstacle à l'exercice de ses attributions.

Dans le cas où un désaccord portant sur l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique oppose un organe de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance au pharmacien ou au vétérinaire responsable, celui-ci doit en informer un pharmacien inspecteur.

Art. 34.

L'exercice des fonctions de pharmacien ou de vétérinaire responsable d'une entreprise ou d'un établissement pharmaceutique vétérinaire est incompatible avec l'exploitation d'une officine ou d'un cabinet vétérinaire.

Art. 35.

L'entreprise ou l'établissement pharmaceutique vétérinaire adresse à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale copie de tout acte portant désignation du pharmacien ou vétérinaire responsable et des pharmaciens ou vétérinaires suppléants et fixant leurs attributions. L'entreprise ou l'établissement précité en adresse également copie au Conseil de l'Ordre correspondant.

Art. 36.

Dans le cas où l'organe social compétent met fin aux fonctions du pharmacien responsable, ou refuse de le renouveler dans ses fonctions, ce pharmacien a la faculté de saisir le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens. Après instruction contradictoire, le Conseil émet un avis portant sur le point de savoir si l'intéressé a manqué ou non aux obligations qui lui incombent, dans l'intérêt de la santé publique, en sa qualité de pharmacien responsable.

Les mêmes dispositions sont applicables dans le cas où l'organe social compétent met fin aux fonctions de vétérinaire responsable ou refuse de le renouveler lors de leur expiration.

Art. 37.

Pour chaque établissement dépendant d'entreprises mentionnées aux 1°, 2° et 3° de l'article 2 du présent arrêté, le nombre de pharmaciens ou de vétérinaires assistants est fixé comme suit, en fonction de l'effectif du personnel, calculé dans les conditions prévues à l'article 39 ci-dessous :

- a) un pharmacien ou un vétérinaire assistant pour un effectif de 20 à 35 personnes ;
- b) un deuxième pharmacien ou vétérinaire assistant pour un effectif de 36 à 75 personnes et ainsi de suite par effectif de 40 personnes supplémentaires.

Art. 38.

Pour chaque établissement dépendant d'entreprises mentionnées aux 4° à 10° de l'article 2 du présent arrêté, le nombre de pharmaciens ou de vétérinaires assistants est fixé comme suit, en fonction de l'effectif du personnel, calculé dans les conditions prévues à l'article 39 ci-dessous :

- a) un pharmacien ou un vétérinaire assistant pour un effectif de 40 à 100 personnes ;
- b) un deuxième pharmacien ou vétérinaire assistant pour un effectif de 101 à 175 personnes ;
- c) un troisième pharmacien ou vétérinaire assistant pour un effectif de 176 à 275 personnes et ainsi de suite par effectif de 100 personnes supplémentaires.

Art. 39.

Pour le calcul de l'effectif des personnes mentionnées aux articles 37 et 38 ci-dessus, il est tenu compte des personnes qui se livrent aux opérations suivantes :

1. opérations de fabrication et d'importation et tous contrôles y afférents ;
2. magasinage, préparation des commandes et emballage ;
3. suivi des lots, traitement des réclamations, retraits et retours des produits.

Art. 40.

Lorsque pendant une période supérieure à un mois un pharmacien ou un vétérinaire assistant s'absente ou remplace le pharmacien ou le vétérinaire responsable, il doit être remplacé.

SECTION V. DU FONCTIONNEMENT

Art. 41.

Sont réalisées sous la surveillance effective d'un pharmacien ou d'un vétérinaire régulièrement autorisé à pratiquer son art, qu'il s'agisse du responsable de l'établissement ou d'un assistant, les opérations suivantes :

- achat et contrôle des matières premières ;
- opérations de fabrication ;
- contrôle des médicaments vétérinaires terminés ;
- préparation des commandes ;
- magasinage, vente et délivrance de médicaments.

Art. 42.

Les établissements pharmaceutiques vétérinaires doivent fonctionner dans des conditions offrant toutes garanties pour la santé publique. Ils doivent posséder notamment :

- des locaux aménagés, agencés et entretenus en fonction des opérations qui y sont effectuées ;
- le matériel, les moyens et le personnel nécessaires à l'exercice de ces activités.

Le pharmacien responsable adresse chaque année au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale un état des établissements de l'entreprise dans laquelle il exerce.

Art. 43.

Les établissements mentionnés à l'article 2 du présent arrêté ne peuvent sous traiter aucune des activités définies au même article, sous réserve des exceptions mentionnées ci-dessous :

1° les fabricants de médicaments vétérinaires mentionnés au 1° de l'article 2 du présent arrêté peuvent sous traiter une partie des opérations constitutives de la fabrication auprès d'autres fabricants de ces médicaments vétérinaires dans le cadre d'un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques applicables à ces opérations, leurs obligations respectives ;

2° les fabricants et les importateurs de médicaments vétérinaires mentionnés aux 1° et 2° de l'article 2 du présent arrêté peuvent, dans des cas exceptionnels et à condition de justifier de ce recours auprès de la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale, confier certaines des opérations de contrôle de qualité à un laboratoire dans le cadre d'un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques applicables à ces opérations, leurs obligations respectives. Dans ces cas, le fabricant ou l'importateur

doit en informer la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale afin que celle-ci soit en mesure de vérifier que le laboratoire sous traitant possède la compétence et les moyens suffisants.

Art. 44.

Les établissements mentionnés à l'article 2 du présent arrêté prennent toutes les mesures nécessaires pour que le transport et la livraison des médicaments soient effectués dans des conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité.

Ils doivent être en mesure d'assurer la livraison de tout médicament vétérinaire effectivement mis sur le marché aux personnes et organismes qui relèvent du secteur de distribution dans lequel ils ont déclaré exercer leur activité. Les livraisons ne peuvent comporter que des produits correspondant aux droits respectifs de détention, d'utilisation ou de délivrance des personnes et organismes auxquels elles sont destinées.

SECTION VI. DE LA FABRICATION ET DE L'IMPORTATION

Art. 45.

Les fabricants de médicaments vétérinaires mentionnés au 1° de l'article 2 du présent arrêté doivent pouvoir justifier, à tout moment, que tous les produits qu'ils utilisent, fabriquent et livrent, sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles nécessaires.

Les fabricants de médicaments vétérinaires faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement veillent à ce que toutes les opérations de fabrication soient conduites dans le respect des données du dossier de cette autorisation ou de cet enregistrement acceptées par l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires. Ils sont tenus de réévaluer et, si nécessaire, de modifier leurs méthodes de fabrication en fonction des progrès scientifiques et techniques. Le cas échéant, le fabricant avise le titulaire de l'autorisation ou de l'enregistrement et, s'il est distinct, l'exploitant du médicament vétérinaire de ces modifications.

Lorsque des lots de médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement sont importés d'un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, les compte rendus du contrôle correspondant à ces lots sont reconnus par l'autorité compétente mentionnée ci-dessus. Ces comptes rendus peuvent être détenus par l'établissement fabricant situé dans l'Etat membre ou partie concerné, titulaire d'une autorisation de fabrication ou d'importation mentionnée à l'article 44 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, qui peut également assurer le suivi des lots pour Monaco. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement tient l'autorité compétente précitée informée de l'identité du détenteur de ces comptes rendus.

Les dispositions du troisième alinéa ci-dessus sont applicables aux lots de médicaments vétérinaires destinés à être expérimentés sur l'animal importés d'un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen et fabriqués par un établissement autorisé au titre de l'article 44 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Un arrêté ministériel fixe la liste des médicaments vétérinaires immunologiques mentionnés au 4° de l'article 3 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire dont une copie des comptes rendus de contrôle signés par le pharmacien ou le vétérinaire responsable doit être adressée à l'autorité compétente précitée lors de la mise en circulation de chaque lot.

Art. 46.

Chaque lot de médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement doit faire l'objet, à Monaco, du contrôle du produit fini lorsqu'il est importé

- d'un Etat non membre de la Communauté européenne et non partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

- ou d'un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen lorsqu'il a été fabriqué par un établissement non autorisé au titre de l'article 44 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Ce contrôle est effectué par l'établissement pharmaceutique vétérinaire de l'importateur.

Lorsque ces médicaments bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement, ce contrôle est celui prévu au dossier de cette autorisation de mise sur le marché ou de cet enregistrement.

L'établissement s'assure que ces médicaments vétérinaires ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés au titre de la législation ou de la réglementation de l'Etat concerné et ont été soumis à des normes de bonnes pratiques au moins équivalentes à celles que prévoit l'article 24 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

Les dispositions de l'alinéa précédent sont applicables aux médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques importés dans les conditions mentionnées au premier alinéa.

Art. 47.

Tout fabricant et tout importateur de médicaments vétérinaires mentionnés aux 18 et 2° de l'article 2 du présent arrêté, doit avoir un ou plusieurs départements de contrôle de la qualité. Ce ou ces départements doivent être placés sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et hiérarchiquement indépendante des autres responsables de départements.

Le département de contrôle de la qualité doit disposer d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle possédant des moyens suffisants en personnel et en matériel pour effectuer les contrôles et essais nécessaires sur les matières premières et articles de conditionnement ainsi que les contrôles des produits intermédiaires et finis.

Art. 48.

Tout établissement pharmaceutique vétérinaire assurant la fabrication de médicaments mentionnés au 18 de l'article 2 du présent arrêté doit disposer d'un système de documentation comportant les spécifications, les formules de fabrication, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements, couvrant les différentes opérations qu'il effectue.

Pour les médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques, les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique vétérinaire qui en assure la fabrication, pendant au moins un an après la date de péremption du lot concerné et pendant au moins cinq ans après sa libération.

Pour les médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques, les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique vétérinaire qui en assure la fabrication, pendant au moins un an après la date de péremption du lot et pendant au moins cinq ans après la fin de l'essai ou son interruption. Lorsque les essais aboutissent à la commercialisation du médicament vétérinaire, ces documents sont conservés au delà des durées précitées et jusqu'au terme d'un délai de cinq ans après la fin de cette commercialisation.

Les établissements pharmaceutiques vétérinaires assurant l'importation de médicaments vétérinaires

dans les conditions mentionnées à l'article 46 doivent détenir ces documents et les conserver pendant les mêmes délais.

Art. 49.

Lorsque le pharmacien ou le vétérinaire responsable d'un fabricant, d'un importateur ou d'un exploitant de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques a connaissance, après la commercialisation d'un lot de médicaments vétérinaires, d'un incident ou d'un accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution de ce lot et susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique, il doit immédiatement en faire la déclaration au directeur de l'action sanitaire et sociale.

SECTION VII. DE LA DISTRIBUTION EN GROS DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

Art. 50.

Tout établissement pharmaceutique vétérinaire d'une entreprise mentionnée à l'article 2 du présent arrêté se livrant à la vente en gros, à la cession à titre gratuit ou à la distribution en gros doit conserver, pour chaque transaction d'entrée et de sortie, au moins les informations suivantes :

- a) la date de la transaction ;
- b) la dénomination du médicament vétérinaire ;
- c) le numéro du lot de fabrication, la date de péremption ;
- d) la quantité reçue ou fournie ;
- e) les nom et adresse du fournisseur et du destinataire.

Ces informations peuvent être enregistrées par tout système approprié. Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate à la demande des autorités de contrôle ; ces systèmes ne doivent permettre aucune modification des données après validation de leur enregistrement.

Les informations conservées ou enregistrées sont tenues pendant trois ans à la disposition des agents d'inspection, de la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale et de l'autorité compétente.

Tout établissement pharmaceutique vétérinaire mentionné au premier alinéa doit s'assurer que les personnes morales ou physiques destinataires de sa livraison sont habilitées à délivrer au détail des médicaments vétérinaires, conformément aux dispositions de l'article 29 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

Art. 51.

Toute entreprise mentionnée aux 5°, 7° et au 9° de l'article 2 du présent arrêté déclare au directeur de l'action sanitaire et sociale le territoire sur lequel chacun de ses établissements exerce son activité de distribution en gros. Cette déclaration est effectuée à l'occasion de l'ouverture de l'établissement ; elle est modifiée lors de tout changement de territoire de distribution.

Sur son territoire de distribution, chaque établissement pharmaceutique vétérinaire des entreprises mentionnées aux 5°, 7° et 9° de l'article précité doit être en mesure de satisfaire à tout moment, la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins deux semaines et, en cas d'urgence, de livrer un médicament vétérinaire dans les 24 heures suivant la réception de la commande.

Art. 52.

Tout établissement pharmaceutique vétérinaire se livrant à la vente en gros, à la cession à titre gratuit ou à la distribution en gros de médicaments vétérinaires doit s'être doté d'un plan d'urgence qui garantit la mise en œuvre effective de tout retrait de lots de ces médicaments organisé par l'exploitant.

Cette obligation s'impose dans les mêmes conditions aux établissements se livrant à la vente en gros, à la cession à titre gratuit ou à la distribution en gros de médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques ou à la distribution d'aliments médicamenteux, dont le retrait est organisé par le fabricant ou l'importateur.

Art. 53.

Les dépositaires définis au 48 de l'article 2 du présent arrêté exercent leurs activités dans les conditions prévues par un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques applicables à ces activités, les obligations respectives du dépositaire et de l'exploitant pour le compte duquel il agit. Ils ne peuvent distribuer que des lots de médicaments vétérinaires ayant fait l'objet d'une libération par le pharmacien ou le vétérinaire responsable de l'entreprise qui en assure la fabrication ou l'importation.

SECTION VIII.

DES DISPOSITIONS PARTICULIÈRES RELATIVES AUX ÉTABLISSEMENTS FABRIQUANT, IMPORTANT, DISTRIBUANT DES ALIMENTS MÉDICAMENTEUX

Art. 54.

Dans les établissements qui fabriquent, à l'exclusion de tous autres médicaments vétérinaires, des aliments médicamenteux à partir de prémélanges médicamenteux autorisés, la surveillance de la fabrication est assurée par un pharmacien ou un vétérinaire lié par convention à l'établissement.

Celui-ci procède, au moins deux fois par mois, à une visite des locaux de fabrication et au contrôle du registre de fabrication dont la tenue est obligatoire dans chaque établissement et sur lequel il appose son visa. Il vérifie que les délivrances d'aliments médicamenteux faites par l'établissement correspondent aux prescriptions vétérinaires qui sont tenues à sa disposition et propose toutes mesures d'amélioration qu'il juge utiles pour assurer de bonnes pratiques de fabrication.

Le pharmacien ou le vétérinaire chargé de la surveillance informe le directeur de l'action sanitaire et sociale des difficultés éventuellement rencontrées dans l'accomplissement de sa mission ainsi que des observations qu'il est appelé à formuler dans l'intérêt de la santé publique. Le pharmacien ou le vétérinaire exerce au moins les attributions suivantes :

1° il est responsable de la qualité des aliments médicamenteux fabriqués, importés ou distribués par les établissements concernés ;

2° il organise et contrôle les activités de fabrication, d'importation ou de distribution mentionnées à l'article 2 du présent arrêté dans le respect des bonnes pratiques applicables à ces activités et assure la liaison avec la personne responsable de la pharmacovigilance, en application des dispositions de l'arrêté ministériel n° 2003-173 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance vétérinaire, au sein des entreprises exploitant les prémélanges médicamenteux utilisés, ainsi qu'avec le pharmacien ou vétérinaire responsable de ces entreprises en ce qui concerne leur publicité ;

3° il contrôle les registres ou enregistrements prévus à l'article 56 ;

4° il vérifie le respect des conditions de délivrance prévues à l'article 32 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire ;

5° il organise un plan d'urgence pour le retrait des lots d'aliments médicamenteux ;

6° il propose toutes mesures d'amélioration qu'il juge utiles pour assurer la mise en œuvre des bonnes

pratiques.

Pour l'exercice de ces attributions, le pharmacien ou le vétérinaire procède à des visites régulières dont la périodicité, qui doit être adaptée à la nature et à l'importance des opérations concernant les aliments médicamenteux, est fixée par les bonnes pratiques applicables à cette activité. Le pharmacien ou le vétérinaire mentionne les dates de ses visites ainsi que ses observations sur un registre coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police, ou enregistre ces informations par tout système approprié. Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate à la demande des autorités de contrôle ; ces systèmes ne doivent permettre aucune modification des données après validation de leur enregistrement.

Le pharmacien ou le vétérinaire fait part au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale ou aux agents chargés de l'inspection de l'établissement, des difficultés éventuellement rencontrées dans l'accomplissement de ses missions ainsi que des observations qu'il est appelé à formuler dans l'intérêt de la santé publique.

Art. 55.

I - Dans les établissements fabriquant des aliments médicamenteux, le pharmacien ou le vétérinaire responsable, ou le cas échéant, le pharmacien ou le vétérinaire mentionné à l'article 54, doit veiller à ce que :

1° seuls soient utilisés des prémélanges médicamenteux bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, conformément aux conditions décrites par cette autorisation ;

2° l'aliment médicamenteux ne soit fabriqué qu'à partir d'un seul prémélange médicamenteux, à l'exception des aliments médicamenteux fabriqués, sous la responsabilité et sur prescription d'un vétérinaire, à partir de plus d'un prémélange médicamenteux lorsqu'aucun prémélange médicamenteux spécifique n'est disponible, dans des délais compatibles avec les nécessités thérapeutiques, pour la maladie à traiter ou à prévenir dans l'espèce considérée ;

3° l'aliment utilisé dans la fabrication d'aliments médicamenteux ne contienne pas le même antibiotique ou le même coccidiostatique en tant qu'additif que celui utilisé comme principe actif dans le prémélange médicamenteux et seuls soient utilisés des aliments ou des combinaisons de ceux-ci satisfaisant aux dispositions communautaires concernant les aliments pour animaux ;

4° l'aliment médicamenteux :

a) fasse l'objet de contrôles réguliers permettant de s'assurer de son homogénéité, de sa stabilité et de sa bonne conservation des ministres chargés de l'agriculture et de la santé ;

b) se conserve pendant la période couverte par la prescription ;

5° la composition de l'aliment médicamenteux permette d'administrer la dose journalière de substances médicamenteuses prescrite dans une quantité d'aliments correspondant au moins à la moitié de la ration alimentaire quotidienne des animaux traités et dans le cas de ruminants, correspondant au moins à la moitié des besoins journaliers en aliments complémentaires non minéraux.

II - Lorsque les aliments médicamenteux sont fabriqués en vue de la réalisation d'un essai clinique, cette fabrication est effectuée selon les indications du promoteur et, le responsable mentionné au I ci-dessus s'assure que les aliments médicamenteux ainsi fabriqués sont utilisés exclusivement dans le cadre de l'essai clinique.

Art. 56.

I - Dans les établissements autorisés à fabriquer et à importer des aliments médicamenteux, les renseignements suivants doivent être consignés :

1° la date de la fabrication, de l'importation, de la cession ou de la délivrance suivant le cas ;

2° la dénomination, la quantité et le numéro de lot du ou des prémélanges médicamenteux utilisés ;

3° la nature et la quantité des aliments utilisés ;

4° la dénomination commerciale ou à défaut la nature ainsi que la quantité d'aliment médicamenteux fabriqué, importé, détenu et cédé ;

5° le numéro de lot de l'aliment médicamenteux ;

6° selon le cas, le nom et l'adresse du vétérinaire qui a établi la prescription ainsi que le nom et l'adresse de l'éleveur ou du détenteur d'animaux destinataires de l'aliment médicamenteux ou, le nom et l'adresse du distributeur d'aliment médicamenteux auquel il a été cédé.

II - Dans les établissements autorisés à distribuer des aliments médicamenteux, les renseignements suivants doivent être consignés :

1° la date de l'acquisition, de la cession ou de la délivrance ;

2° la dénomination commerciale ou à défaut la nature ainsi que la quantité d'aliment médicamenteux acquis et cédé ;

3° le numéro de lot de l'aliment médicamenteux ;

4° le nom et l'adresse du fabricant ou du distributeur fournisseur des aliments médicamenteux ;

5° le nom et l'adresse du vétérinaire qui a établi la prescription ;

6° le nom et l'adresse de l'éleveur ou du détenteur d'animaux ou du distributeur destinataires des aliments médicamenteux.

III - Les renseignements mentionnés aux I et II doivent être, immédiatement après chaque opération, soit transcrits sur un registre coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police, soit enregistrés par tout système approprié. Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate à la demande des autorités de contrôle ; ces systèmes ne doivent permettre aucune modification des données après validation de leur enregistrement.

Les registres, les enregistrements ainsi que les éditions papiers de ces enregistrements par périodes maximales d'un mois sont conservés pendant une durée de cinq ans et sont tenus à la disposition des autorités de contrôle pendant la durée prescrite.

Art. 57.

Les dispositions relatives à l'exercice à temps plein et au remplacement figurant aux articles 28 à 32 ne sont pas applicables au pharmacien ou au vétérinaire mentionné à l'article 54.

Toutefois, en cas d'absence ou d'empêchement, l'entreprise doit pourvoir au remplacement du pharmacien ou du vétérinaire par un pharmacien ou un vétérinaire lié par convention avec l'entreprise à ce titre.

En cas de décès ou de cessation définitive d'activité, en cas d'interdiction d'exercice du pharmacien ou du vétérinaire, l'entreprise procède immédiatement à la désignation d'un nouveau pharmacien ou vétérinaire.

Art. 58.

Toutes les dispositions nécessaires doivent être prises, afin d'éviter toute contamination par les aliments médicamenteux des autres catégories d'aliments ainsi que toute contamination des aliments médicamenteux à l'occasion des opérations de fabrication, d'importation, de distribution ou de transport.

Art. 59.

Les prémélanges médicamenteux et les aliments médicamenteux doivent être stockés dans des locaux fermés à clé ou des récipients hermétiques séparés par catégorie et spécialement conçus pour la conservation de ces produits.

Art. 60.

Lorsque les aliments médicamenteux sont cédés à un distributeur ou à un éleveur dans des emballages ou récipients fermés, le mode de fermeture de ces emballages ou récipients ne doit pas permettre une réutilisation après ouverture.

Art. 61.

L'utilisateur effectue la préparation extemporanée des aliments médicamenteux conformément aux bonnes pratiques applicables à cette activité.

L'aliment médicamenteux ne peut être préparé extemporanément qu'à partir d'un seul prémélange médicamenteux, à l'exception des aliments médicamenteux préparés extemporanément, sous la responsabilité et sur prescription d'un vétérinaire, à partir de plus d'un prémélange médicamenteux lorsqu'aucun prémélange médicamenteux spécifique n'est disponible, dans des délais compatibles avec les nécessités thérapeutiques, pour la maladie à traiter ou à prévenir dans l'espèce considérée.

Les renseignements suivants doivent être consignés :

- a) la dénomination et la quantité de chaque prémélange reçu, le numéro de lot, le nom et l'adresse du fournisseur, ainsi que la date de réception.
- b) la nature et la quantité des produits utilisés pour chaque préparation extemporanée ;
- c) la nature, la quantité et la date des préparations extemporanées effectuées.

Ces renseignements doivent être, immédiatement après chaque opération, soit transcrits sur un registre coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police, soit enregistrés par tout système approprié. Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate à la demande des autorités de contrôle ; ces systèmes ne doivent permettre aucune modification des données après validation de leur enregistrement.

Les registres, les enregistrements ainsi que les éditions papiers de ces enregistrements par périodes maximales d'un mois sont conservés pendant une durée de cinq ans et sont tenus à la disposition des autorités de contrôle pendant la durée prescrite.

Art. 62.

Le pharmacien ou vétérinaire sous l'autorité duquel fonctionnent les installations destinées à la préparation extemporanée d'aliment médicamenteux :

- a) assure les commandes de prémélanges médicamenteux pour chaque opération de préparation prescription auprès d'un exploitant, d'un dépositaire ou d'un distributeur en gros de prémélange médicamenteux ; la commande est accompagnée d'un exemplaire de la prescription ;

- b) vérifie les conditions de préparation et de contrôle au regard des bonnes pratiques précitées ;
- c) vérifie le respect des dispositions relatives à la composition, la prescription et à l'administration des aliments médicamenteux ;
- d) contrôle les registres ou enregistrements prévus à l'article 61.

Art. 63.

Sont abrogés les articles premier à 15 de l'arrêté ministériel n° 81-477 du 29 septembre 1981 relatif à la pharmacie vétérinaire.

Art. 64.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le trois mars deux mille trois.

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCQ.

Annexes à l'Arrêté Ministériel n° 2003-175 du 3 mars 2003 - Conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements de fabrication, de vente et de distribution en gros de médicaments vétérinaires

Conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements de fabrication, de vente et de distribution en gros de médicaments vétérinaires

**ANNEXE
BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES**

PREAMBULE

Le médicament vétérinaire tire son originalité de l'importance historique des médicaments immunologiques et de la variété des espèces destinataires. Il est également un maillon important de la santé publique à travers l'alimentation et la prévention des zoonoses.

Qu'il soit d'origine chimique ou immunologique, destiné aux animaux de compagnie ou aux animaux producteurs de denrées alimentaires, le médicament vétérinaire concourt à préserver et à restaurer la santé animale. De plus, il ne doit présenter aucun caractère nocif pour la santé de l'homme par contamination directe ou à travers les denrées d'origine animale destinées à la consommation. De même, sa production et son utilisation ne doivent entraîner, à aucun moment, d'effet dommageable pour l'environnement.

Les principes des Bonnes Pratiques de Fabrication et les lignes directrices détaillées s'appliquent à toutes les opérations requérant l'autorisation administrative prévue à l'article 19 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire. Ils sont aussi applicables à tous les autres procédés de fabrication pharmaceutique en série et, pour les dispositions qui la concerne, l'activité de distribution en gros.

Les recommandations de Bonnes Pratiques de Fabrication 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 plus techniques apportent des précisions complémentaires dans certains domaines d'activités. Certaines catégories de médicaments peuvent être concernées par plusieurs lignes directrices particulières, par exemple les médicaments immunologiques. Ces lignes directrices particulières sont limitées aux formes pharmaceutiques à risque, à des opérations pharmaceutiques importantes ou à la mise en œuvre de systèmes déterminants pour la qualité des produits.

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 fabricants lors de la mise en œuvre de ces principes.

Tout au long de la présente annexe, il est postulé que les exigences de l'autorisation de mise sur le marché 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 et de libération des lots par le pharmacien ou vétérinaire responsable.

Il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans la présente annexe sont en mesure de répondre aux principes d'assurance de la qualité. Ces recommandations ne doivent 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 la présente annexe.

En ce qui concerne la fabrication des principes actifs, il est convenu au niveau des Etats membres de l'Union Européenne, des autres Etats partie à l'accord sur l'Espace économique européen et de la Principauté de Monaco que leurs fabricants peuvent se référer à la ligne directrice publiée par la Convention d'inspection pharmaceutique le 6 juin 1987 sur "la fabrication des principes actifs pharmaceutiques" et qu'elle constitue le document de base pour l'inspection par les autorités compétentes disponible au secrétariat de l'Association européenne de libre échange (AELE) à Genève.

La présente annexe a vocation à être complétée en fonction de l'évolution des techniques et des technologies par des lignes directrices élaborées au plan national ou européen.

Cette annexe n'est pas destinée à traiter les questions de sécurité du personnel de fabrication ou tout autre domaine ou activité relevant d'autres dispositions législatives ou réglementaires.

SOMMAIRE

- PREAMBULE
- SOMMAIRE
- GLOSSAIRE
- REGLES GENERALES

CHAPITRE 1 "GESTION DE LA QUALITE"

PRINCIPE

ASSURANCE DE LA QUALITE
LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES (B.P.F.)
CONTROLE DE LA QUALITE

CHAPITRE 2 “PERSONNEL”

PRINCIPE
GENERALITES
LES POSTES CLES
FORMATION
HYGIENE DU PERSONNEL

CHAPITRE 3 “LOCAUX ET EQUIPEMENT”

PRINCIPE
LOCAUX
GENERALITES
ZONES DE PRODUCTION
ZONES DE STOCKAGE
ZONES DE CONTROLE DE LA QUALITE
ZONES ANNEXES
MATERIEL

CHAPITRE 4 “DOCUMENTS”

PRINCIPE
GENERALITES
DOCUMENTS NECESSAIRES
SPECIFICATIONS
SPECIFICATIONS POUR LES MATIERES PREMIERES ET LES ARTICLES DE
CONDITIONNEMENT
SPECIFICATIONS POUR LES PRODUITS INTERMEDIAIRES ET VRAC
SPECIFICATIONS POUR LES PRODUITS FINIS
FORMULE DE FABRICATION ET INSTRUCTIONS DE FABRICATION
INSTRUCTIONS DE CONDITIONNEMENT
DOSSIERS DE FABRICATION DE LOT
DOSSIERS DE CONDITIONNEMENT DE LOT
PROCEDURES ET ENREGISTREMENTS
RECEPTION
ECHANTILLONNAGE
CONTROLE
AUTRES DOCUMENTS

CHAPITRE 5 “PRODUCTION”

PRINCIPE
GENERALITES
PREVENTION DES CONTAMINATIONS CROISEES PENDANT LA FABRICATION
VALIDATION
MATIERES PREMIERES
OPERATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMEDIAIRES ET VRAC
ARTICLES DE CONDITIONNEMENT
OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT
PRODUITS FINIS
PRODUITS REFUSES, RECUPERES ET RETOURNES

CHAPITRE 6 “CONTROLE DE LA QUALITE”

PRINCIPE

GENERALITES
BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE DE CONTROLE DE LA QUALITE
DOCUMENTS
ECHANTILLONNAGE
CONTROLE

CHAPITRE 7 “FABRICATION ET ANALYSE EN SOUS-TRAITANCE”

PRINCIPE
GENERALITES
LE DONNEUR D'ORDRE
LE SOUS-TRAITANT
LE CONTRAT

CHAPITRE 8 “RECLAMATIONS ET RAPPELS DE MEDICAMENTS”

PRINCIPE
RECLAMATIONS
RAPPELS

CHAPITRE 9 “AUDIT ET AUTO-INSPECTION”

PRINCIPE
GENERALITES
LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERES

I. ECHANTILLONNAGE DES MATIERES PREMIERES DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

PRINCIPE
PERSONNEL
MATIERES PREMIERES
ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

II. FABRICATION DES MEDICAMENTS STERILES

PRINCIPE
GENERALITES
PRODUITS STERILISES DANS LEUR RECIPIENT FINAL
PREPARATIONS ASEPTIQUES
PERSONNEL
LOCAUX
MATERIEL
HYGIENE
PRODUCTION
STERILISATION
STERILISATION PAR LA CHALEUR
CHALEUR HUMIDE
CHALEUR SECHE
STERILISATION PAR IRRADIATION
STERILISATION A L'OXYDE D'ETHYLENE
FILTRATION DES MEDICAMENTS QUI NE PEUVENT PAS ETRE STERILISES DANS LEUR RECIPIENT FINAL
DERNIERES ETAPES DE LA FABRICATION
CONTROLE DE LA QUALITE

III. FABRICATION DES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES A USAGE VETERINAIRE

PRINCIPE

PERSONNEL
LOCAUX
MATERIEL
ANIMAUX ET ANIMALERIES
DESINFECTION - ELIMINATION DES DECHETS
PRODUCTION
MATIERES PREMIERES
MILIEUX
SYSTEME DE LOT DE SEMENCE ET DE BANQUE DE CELLULES
PRINCIPES OPERATIONNELS
CONTROLE DE LA QUALITE

IV. FABRICATION DE MEDICAMENTS A USAGE VETERINAIRE AUTRES QUE LES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES

FABRICATION DES LIQUIDES, CREMES ET POMMADES
PRINCIPE
LOCAUX ET MATERIEL
PRODUCTION
FABRICATION DE PREMELANGES POUR ALIMENTS MEDICAMENTEUX
FABRICATION D'ECTOPARASITICIDES
FABRICATION DE MEDICAMENTS VETERINAIRES CONTENANT DES SUBSTANCES SENSIBILISANTES OU TOXIQUES

V. FABRICATION DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

PRINCIPE
LOCAUX
ZONES DE STOCKAGE
ZONE DE PRODUCTION
DOCUMENTATION
SPECIFICATIONS POUR LES MATIERES PREMIERES
INSTRUCTIONS RELATIVES AU TRAITEMENT
ECHANTILLONNAGE
CONTROLE DE LA QUALITE

VI. UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MEDICAMENTS

INTRODUCTION
RESPONSABILITES
DOSIMETRIE
VALIDATION DU PROCEDE
ESSAI DE MISE EN SERVICE DE L'INSTALLATION
IRRADIATEURS GAMMA
CONCEPTION
REPARTITION DE LA DOSE
IRRADIATEURS PAR FAISCEAU ELECTRONIQUE
CONCEPTION
CONTROLE DE LA REPARTITION DE LA DOSE
NOUVEL ESSAI DE MISE EN SERVICE
LOCAUX
TRAITEMENT
IRRADIATEURS GAMMA
IRRADIATEURS PAR FAISCEAU ELECTRONIQUE
DOCUMENTATION
CONTROLE MICROBIOLOGIQUE

VII. SYSTEMES INFORMATISES

PRINCIPE
PERSONNEL
VALIDATION
SYSTEME

GLOSSAIRE

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

Agents biologiques

Les micro-organismes pathogènes ou non, y compris les micro-organismes obtenus par ingénierie génétique ou culture de cellules, ainsi que les endoparasites.

Article de conditionnement

Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition.

Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

Assurance de la qualité

Voir chapitre 1 (point 1.2.).

Auto-inspection

Voir chapitre 9

Audit

Voir chapitre 9

Banque de cellules

Banque de cellules primaire : une culture de cellules répartie en récipients en une seule opération, traitée de manière à assurer l'uniformité et conservée de façon à assurer sa stabilité. Une banque de cellules primaire est habituellement conservée à une température égale ou inférieure à - 70°C.

Banque de cellules de travail : une culture de cellules dérivée de la banque de cellules primaire et destinée à être utilisée dans la préparation de cultures cellulaires de production.

Système de banques de cellules : dans un système de banques de cellules, les lots successifs d'un produit sont fabriqués par culture dans des cellules dérivées de la même banque de cellules primaire. Un certain nombre de récipients de la banque de cellules primaire est utilisé pour préparer une banque de cellules de travail. Le système de banques de cellules est validé à un niveau de passage ou pour un nombre de doublements de population supérieur à ce qui est atteint pendant la production de routine.

Bilan comparatif

Comparaison des quantités de produits réellement obtenues ou utilisées aux quantités théoriques, compte tenu des variations normales.

Biogénérateur

Système clos, comme un fermenteur, dans lequel sont placés des agents biologiques et certaines substances de façon à permettre la multiplication de ces agents biologiques ou la production d'autres substances par ceux-ci. Les biogénérateurs sont généralement équipés de dispositifs destinés au réglage, au contrôle, au raccordement ainsi qu'à l'addition et au prélèvement de matériel.

Bonnes pratiques de fabrication

Voir chapitre 1 (point 1.3.).

Bouteille à gaz

Récipient destiné à recevoir des gaz sous haute pression.

Compte rendu

Voir chapitre 4.

Conditionnement

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

Note : La répartition stérile n'est normalement pas considérée comme une opération de conditionnement ; dans ce cas, le flacon rempli mais non encore totalement conditionné est considéré comme le produit vrac.

Confinement

Action visant à maintenir un agent biologique ou une autre entité à l'intérieur d'un espace déterminé.

Confinement primaire : système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement de travail immédiat. Ce système repose sur l'utilisation de récipients fermés ou de hottes de sécurité biologique et de méthodes de travail comportant des précautions particulières.

Confinement secondaire : système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement extérieur ou dans d'autres zones de travail. Ce système repose sur l'utilisation de pièces équipées d'un dispositif de traitement de l'air spécialement conçu à cet effet, sur l'existence de sas et/ou de stérilisateurs pour la sortie du matériel ainsi que sur des méthodes de travail comportant des précautions particulières.

Contamination croisée

Contamination d'un produit par un autre.

Contrôle de la qualité

Voir chapitre 1 (point 1.4.).

Contrôle en cours de fabrication

Contrôle effectué au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit 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.

Culture de cellules

Résultat de la croissance in vitro de cellules isolées à partir d'un organisme pluricellulaire.

Dossier de conditionnement de lot

Voir chapitre 4.

Dossier de fabrication de lot

Voir chapitre 4.

Enregistrement

Voir chapitre 4.

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 19 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire ou de l'autorisation de fabrication prévue à l'article 44 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Fabrication

Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération des lots, le stockage, ainsi que les contrôles correspondants.

La distribution des médicaments peut, le cas échéant, être assurée par le fabricant lui-même.

Gaz liquéfiable

Gaz qui, aux température et pression de remplissage normales, demeure à l'état liquide dans la bouteille.

Infecté

Contaminé par des agents biologiques étrangers et capable de propager l'infection.

Lot

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

Note : A certains stades de la fabrication, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène. Lors d'une fabrication en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée.

Pour le contrôle des produits finis, le lot est défini de la façon suivante : pour le contrôle du produit fini, le lot d'une spécialité pharmaceutique est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation. Dans le cas d'un procédé de production continue, le lot est l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

Lot de semence

Lot de semence primaire : une culture d'un micro-organisme répartie en récipients en une seule opération et de manière à assurer l'uniformité et la stabilité et à prévenir la contamination. Un lot de semence primaire sous forme liquide est normalement conservé à une température égale ou inférieure à -70 °C. Un lot de semence primaire cryodesséché est conservé à une température reconnue pour assurer sa stabilité.

Lot de semence de travail : une culture d'un micro-organisme dérivée du lot de semence primaire et destinée à être utilisée dans la production. Les lots de semence de travail sont répartis en récipients et conservés de la même manière que celle décrite pour les lots de semence primaires.

Système de lots de semence : dans un système de lots de semence les lots successifs d'un produit sont dérivés du même lot de semence primaire à un niveau donné de passage. Un lot de semence de travail est préparé à partir du lot de semence primaire en vue de la production de routine. Le produit final est dérivé du lot de semence de travail et le nombre de passages subis depuis le lot de semence primaire n'est pas supérieur à celui utilisé pour préparer le vaccin qui s'est avéré satisfaisant en ce qui concerne son innocuité et son efficacité lors d'essais cliniques. L'origine du lot de semence primaire et l'historique des passages au lot de semence de travail sont enregistrés.

Matière première

Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

Médicament vétérinaire

Conformément aux dispositions de l'article Premier de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, constitue un médicament vétérinaire toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être administrée à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques.

Médicament à base de plantes

Médicament dont les principes actifs sont exclusivement des produits végétaux et/ou des préparations à base de produits végétaux.

Numéro de lot

Combinaison caractéristique de chiffres ou de lettres ou de chiffres et de lettres qui identifie spécifiquement un lot.

Organisme exotique

Agent biologique responsable d'une maladie qui n'existe pas dans un pays ou dans une région géographique donnés ou qui fait l'objet, dans ce pays ou cette région géographique, de mesures prophylactiques ou d'un programme d'éradication.

Plante médicinale

Plante utilisée en tout ou partie à des fins thérapeutiques.

Plante à l'état brut

Plante ou partie de plante médicinale, fraîche ou séchée.

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 médicaments.

Production

Toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement jusqu'à l'obtention du produit fini, y compris le traitement des matières premières et le conditionnement du produit.

Produit fini

Médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

Produit intermédiaire

Produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

Produit vrac

Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Qualification

Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.

Quarantaine

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

Rampe de conditionnement

Matériel ou appareil conçu pour permettre le remplissage simultané d'une ou de plusieurs bouteilles à gaz à partir de la même source.

Réceptacle cryogénique

Réceptacle destiné à recevoir des gaz liquéfiés à une température extrêmement faible.

Récupération

Introduction, dans un autre lot et à un stade défini de la fabrication, de la totalité ou d'une partie d'un lot précédent de qualité requise.

Relevé

Voir chapitre 4.

Retour

Renvoi d'un médicament au fabricant ou au distributeur, que le médicament présente ou non un défaut de fabrication.

Retraitement

Reprise, à un certain stade de la production, de la totalité ou d'une partie d'un lot de produit de qualité non conforme en vue de lui conférer la qualité requise par une ou plusieurs opérations supplémentaires.

Sas

Espace clos, muni de deux ou plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits, soit pour le matériel.

Spécification

Voir chapitre 4.

Stérilité

La stérilité est l'absence de tout organisme vivant. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la pharmacopée européenne ou française.

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 comprenant la saisie de données, le traitement électronique 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, au cours de la production d'un médicament, jusqu'à l'obtention d'un produit vrac.

Validation

Etablissement 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, article de conditionnement ou produit, activité ou système permette réellement d'atteindre les résultats escomptés (voir aussi "qualification").

Zone contrôlée

Zone construite et utilisée de manière à limiter l'introduction de contaminations éventuelles, ainsi que les conséquences d'une fuite accidentelle d'organismes vivants. Le degré de contrôle exercé doit

refléter la nature de l'organisme utilisé. Cette zone doit, au minimum, être maintenue en dépression par rapport à son environnement immédiat et permettre une élimination efficace des contaminants de l'air, (il peut être approprié d'utiliser une alimentation d'air de classe D).

Zone d'atmosphère contrôlée

Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

Note: Les différentes classes d'environnement sont définies dans les lignes directrices particulières pour la fabrication des médicaments stériles.

Zone de confinement

Zone construite et équipée d'un système approprié de traitement et de filtration de l'air et utilisée de manière à éviter que l'environnement extérieur ne soit contaminé par des agents biologiques provenant de cette zone.

Zone de confinement d'atmosphère contrôlée

Zone construite et utilisée de façon à répondre en même temps aux exigences d'une zone d'atmosphère contrôlée et d'une zone de confinement.

REGLES GENERALES CHAPITRE 1 GESTION DE LA QUALITE

Principe

Le pharmacien ou le vétérinaire responsable d'un établissement de fabrication de médicaments vétérinaires doit produire des médicaments répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant, d'une part, les animaux à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité et, d'autre part, les consommateurs de denrées d'origine animale à des effets nocifs induits par ces carences.

La réalisation de cet objectif de qualité engage, outre la responsabilité du pharmacien ou du vétérinaire responsable, 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 des distributeurs.

Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit se doter d'un système d'Assurance de la Qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept de Bonnes Pratiques de Fabrication et donc de Contrôle de la Qualité.

Le système d'Assurance Qualité doit comprendre une documentation complète et être dirigé avec efficacité. Chaque niveau du système d'Assurance de la Qualité doit être doté de personnel compétent et en nombre suffisant.

Les locaux et le matériel doivent convenir à leur usage.

Ces responsabilités ne dispensent pas les pharmaciens ou les vétérinaires responsables et les directions des établissements des chefs de responsabilité relevant d'autres réglementations.

1.1. Les concepts d'Assurance de la Qualité, de Bonnes pratiques de Fabrication et de Contrôle de la Qualité sont imbriqués. 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 médicaments.

Assurance de la Qualité

1.2. L'Assurance de la Qualité est un large concept qui 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 médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'Assurance de la Qualité comprend donc les Bonnes Pratiques de Fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de la présente annexe.

Un système d'Assurance de la Qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir :

1.2.1. que les médicaments vétérinaires sont conçus et développés en tenant compte des exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication et des Bonnes Pratiques de Laboratoire ;

1.2.2. que les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites dans des procédures ou instructions et que les Bonnes Pratiques de Fabrication sont adoptées ;

1.2.3. que les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque dans des documents appropriés ;

1.2.4. que des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects ;

1.2.5. que toutes les validations, tous les contrôles en cours de fabrication et tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés ;

1.2.6. que le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies ;

1.2.7. que les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que le pharmacien ou le vétérinaire responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération de ces médicaments ;

1.2.8. que des dispositions satisfaisantes sont prises pour permettre dans la mesure du possible que la qualité des médicaments vétérinaires soit préservée pendant leur période de validité, notamment pendant le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments ;

1.2.9. qu'une procédure d'auto-inspection existe et /ou que des audits évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'Assurance de la Qualité.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaires (B.P.F.)

1.3. Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaires constituent l'un des éléments de l'Assurance 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 et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences de base des B.P.F. sont les suivantes :

1.3.1. Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience. Il est adapté le cas échéant. Il doit être démontré que le procédé est capable de garantir la production répétée de médicaments répondant aux spécifications du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

1.3.2. Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées.

1.3.3. Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des B.P.F. sont fournis, notamment :

- a) un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- b) des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- c) du matériel et des services adéquats ;
- d) des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- e) des procédures et instructions approuvées ;
- f) un stockage et des moyens de transport appropriés.

1.3.4. Les instructions et 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.

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

1.3.6. Des relevés sont établis, manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication. Ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement et quantitativement le produit obtenu est conforme à ses spécifications. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée.

1.3.7. Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles.

1.3.8. Des modalités sont définies pour que la distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité.

1.3.9. Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de retirer du marché un lot de médicaments.

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

Contrôle de la Qualité

Le Contrôle de la Qualité fait partie des Bonnes Pratiques de Fabrication.

1.4. Il concerne l'échantillonnage, les spécifications et l'analyse, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont bien été effectuées, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour l'utilisation ou l'approvisionnement et les médicaments en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

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

1.4.1. Le service dispose des installations adéquates et de personnel formé.

1.4.2. Des procédures agréées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement en ce qui concerne les Bonnes Pratiques de Fabrication.

1.4.3. Des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés, selon des méthodes approuvées, par le personnel du

Contrôle de la Qualité.

1.4.4. Les méthodes de contrôle sont validées.

1.4.5. 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. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées.

1.4.6. Les produits finis contiennent les principes actifs prévus par la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché, au degré de pureté requis. Ils sont contenus dans un emballage correct et sont dûment étiquetés.

1.4.7. Des relevés sont établis à partir des résultats des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du médicament comporte également un examen et une revue critique des documents de fabrication, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures établies.

1.4.8. Aucun lot de médicament n'est libéré pour la vente ou la distribution sans que le pharmacien ou le vétérinaire responsable n'ait certifié qu'il réponde aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

1.4.9. Des échantillons de référence des matières premières et des produits finis sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Le produit fini est conservé dans son conditionnement final, sauf justification, en particulier lorsqu'il s'agit de conditionnements exceptionnellement grands. Les fabricants doivent faire en sorte que des échantillons d'une taille suffisante, représentatifs de chaque lot, soient conservés et stockés conformément aux dispositions prévues par la présente annexe. Dans tous les cas, le conditionnement utilisé pour le stockage devra être constitué du même matériau que le conditionnement primaire du médicament commercialisé.

CHAPITRE 2 PERSONNEL

Principe

La mise en place et le maintien d'un système d'Assurance de la Qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur le personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer sur chaque site de fabrication d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes des Bonnes Pratiques de Fabrication qui les concernent.

Il convient d'assurer leur 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 du concept d'Assurance Qualité et des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Généralités

2.1. L'établissement doit disposer 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 doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des "fiches de fonction" écrites et rédigées selon une procédure approuvée. Ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs

fonctions peuvent être déléguées à des personnes désignées et possédant des qualifications adéquates. Il ne doit pas y avoir de lacune ou de double emploi inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Les postes clés

2.3. Les postes clés comprennent les postes de pharmacien ou de vétérinaire responsable, de pharmaciens ou de vétérinaires responsables suppléants, de chef du département de la production, de chef du département du contrôle de la qualité. Les postes clés doivent normalement être occupés par du personnel travaillant à plein temps. Les chefs des départements de production et de contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre.

Au sein des grandes entreprises, il peut s'avérer nécessaire de déléguer certaines des fonctions citées aux points 2.5, 2.6, et 2.7.

2.4. Sans préjudice des attributions mentionnées dans le présent arrêté, les tâches du pharmacien ou du vétérinaire responsable, lorsqu'il s'agit d'organiser et de surveiller la production et le contrôle des médicaments vétérinaires fabriqués hors du territoire national, peuvent être résumées de la façon suivante :

a) pour les médicaments fabriqués dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, garantir par tout moyen ou document utile que chaque lot de médicament qu'il met sur le marché a été fabriqué et contrôlé selon les directives européennes et le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Les lots de médicaments ainsi contrôlés sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont importés à Monaco. Les comptes rendus du contrôle correspondant sont détenus par l'établissement situé dans la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen titulaire d'une autorisation de fabrication de médicaments vétérinaires, qui assure le suivi de ces lots pour Monaco. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché tient les autorités monégasques informées de l'identité du détenteur de ces comptes rendus de contrôles ;

b) pour les médicaments vétérinaires directement importés d'un pays tiers, garantir que chaque lot importé a fait l'objet à Monaco, de la part de l'établissement importateur, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments ; l'importateur s'assure que les médicaments ont été fabriqués par des établissements dûment autorisés et soumis à des normes de Bonnes Pratiques de Fabrication au moins équivalentes à celles fixées par l'article 6 de la Loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire ;

c) pour les médicaments fabriqués dans un pays tiers et importés par l'intermédiaire d'un Etat membre de la Communauté européenne ou d'un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, s'assurer, comme indiqué ci-dessus, que le médicament importé a fait l'objet de la part de l'établissement importateur des contrôles prévus ci-dessus (cf. b)) ;

d) le fabricant ou l'importateur certifie dans un registre ou document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération, que chaque lot satisfait aux exigences précitées. Ledit 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'un an après la date de péremption et au moins cinq ans après la libération du dernier lot mentionné.

Le pharmacien ou le vétérinaire responsable doit se faire assister de vétérinaires ou pharmaciens conformément à la réglementation en vigueur, afin qu'il puisse assurer pleinement ses responsabilités.

2.5. Le Chef du Département de Production assume généralement les fonctions suivantes :

2.5.1. s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes en vue d'obtenir la qualité requise ;

2.5.2. approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte

exécution ;

2.5.3. vérifier que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne autorisée avant de les transmettre au département du Contrôle de la Qualité ;

2.5.4. contrôler l'entretien de son service de ses locaux et de son matériel ;

2.5.5. vérifier que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;

2.5.6. vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.

2.6. Le Chef du Département du Contrôle de la Qualité assume généralement les fonctions suivantes :

2.6.1. accepter ou refuser les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;

2.6.2. évaluer les dossiers de lot ;

2.6.3. vérifier que tous les contrôles requis ont bien été effectués ;

2.6.4. approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;

2.6.5. agréer et contrôler les sous-traitants chargés des analyses ;

2.6.6. contrôler l'entretien de son service de ses locaux et de son matériel ;

2.6.7. s'assurer de la réalisation des validations nécessaires ;

2.6.8. vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.

D'autres fonctions attribuées au département du Contrôle de la Qualité sont résumées au Chapitre 6.

2.7. Les Chefs des départements de 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 :

2.7.1. l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris leurs modifications ;

2.7.2. la surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication ;

2.7.3. l'hygiène dans l'usine ;

2.7.4. les validations des procédés ;

2.7.5. la formation ;

2.7.6. l'agrément et le contrôle des fournisseurs ;

2.7.7. l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitants ;

2.7.8. le choix et la surveillance des conditions de stockage des produits ;

2.7.9. l'archivage des dossiers ;

2.7.10. le contrôle du respect des exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication ;

2.7.11. toute auto-inspection, enquête et prélèvement d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits.

Formation

2.8. Le fabricant doit assurer la formation 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.

2.9. A côté de cette formation de base sur la théorie et l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leur sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le chef du département de Production, soit par le chef du département du Contrôle de la Qualité.

Les procès-verbaux des séances de formation doivent être conservés.

2.10. Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple, les zones d'atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.

2.11. 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, en particulier au sujet de l'hygiène personnelle et des éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs. Ces personnes doivent alors toujours être accompagnées.

2.12. Le concept d'Assurance de la Qualité et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en œuvre doivent être discutés en détail au cours de séances de formation.

Hygiène du personnel

2.13. Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et la tenue du personnel. Les procédures doivent être comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.

2.14. Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que toute affection pouvant avoir de l'importance lui soit signalée. Après cette première visite, d'autres devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.

2.15. Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication des médicaments.

2.16. Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs, appropriés aux opérations qui s'y déroulent. Le personnel doit porter des vêtements propres, renouvelés suivant la nature des opérations. Les vêtements de protection comprennent notamment des coiffes, une blouse ou une combinaison, des chaussures propres et faciles à nettoyer.

2.17. Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique doit être prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.

2.18. Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.

2.19. Le personnel doit être invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.

2.20. Les exigences particulières spécifiques à la fabrication de certains groupes de médicaments, comme les médicaments stériles, sont décrites dans les lignes directrices particulières.

CHAPITRE 3 LOCAUX ET EQUIPEMENT

Principe

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés 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 produits.

Les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits doivent avoir fait l'objet d'une qualification correcte.

Locaux Généralités

3.1. Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risque de contamination pour les produits.

3.2. Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement. Les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.

3.3. L'éclairage et la température, l'humidité et la ventilation, doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.

3.4. Les locaux doivent être conçus construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.

3.5. Des mesures doivent être prises en vue de réguler l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

Zones de production

3.6. Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes doivent être réservés à la production de médicaments particuliers, comme certains agents hautement sensibilisants ou des préparations biologiques (par exemple, obtenues à partir de micro-organismes vivants). La production de certains autres médicaments (antibiotiques, hormones, médicaments hautement actifs) ou de produits non médicamenteux doit s'effectuer dans des locaux

séparés.

Toutefois, pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications “par campagne” dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées.

La fabrication de substances chimiques dangereuses, tels les pesticides et les herbicides, ne peut s'effectuer dans des locaux où l'on fabrique des médicaments. (Voir aussi lignes directrices particulières IV paragraphes C et D).

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

3.8. L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin d'éliminer les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants, afin d'éviter les contaminations croisées et de supprimer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.

3.9. Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaires, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules. Ces surfaces doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, supporter la désinfection.

3.10. Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements doivent être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils doivent être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.

3.11. Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais, lorsqu'elles se justifient, elles doivent être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.

3.12. Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration, aspiration) adaptées à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.

3.13. La pesée des matières premières doit s'effectuer, en règle générale, dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.

3.14. Des dispositions spécifiques doivent être prises aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

3.15. Les locaux de conditionnement des médicaments vétérinaires doivent avoir été conçus à cette fin et organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.

3.16. Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.

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

Zones de stockage

3.18. Les locaux de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des

différentes catégories de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.

3.19. Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. Elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Lorsque des conditions spéciales de stockage sont requises (par exemple, température, humidité) elles doivent être respectées, mesurées et contrôlées.

3.20. Les zones de réception et de distribution doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de façon à permettre, si nécessaire, le nettoyage des contenants avant leur stockage.

3.21. Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit en porter clairement la mention et son accès doit être réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.

3.22. Le prélèvement des échantillons de matières premières doit être effectué, en règle générale, dans une zone séparée. Si pour des raisons justifiées (par exemple, un contenant volumineux) celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination.

3.23. Une zone distincte doit être réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés.

3.24. Les substances vénéneuses doivent être conservées en lieu sûr, conformément à la réglementation en la matière.

3.25. Les articles de conditionnement imprimés sont des éléments importants pour la conformité des médicaments et doivent être stockés dans de bonnes conditions de sécurité.

Zones de contrôle de la qualité

3.26. Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production, en particulier les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes. Ces derniers devraient également être séparés les uns des autres.

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

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

3.29. Des conditions spéciales doivent être prises et respectées dans les laboratoires où sont manipulées des substances particulières, telles que des échantillons de produits biologiques ou radioactifs.

Zones annexes

3.30. Les zones de repos et de restauration doivent être séparées des autres zones.

3.31. Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.

3.32. Les ateliers d'entretien doivent être, autant que possible, isolés des zones de production. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils doivent être rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.

3.33. Les animaleries dont la création, l'utilisation et le fonctionnement sont soumis à autorisations, doivent être bien séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air.

Matériel

3.34. Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, choisi, installé et entretenu en fonction de sa destination.

3.35. Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les médicaments vétérinaires.

3.36. Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites et détaillées. Il est rangé le cas échéant dans un endroit propre et sec.

3.37. Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

3.38. Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

3.39. Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les médicaments. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les adsorber, ni libérer d'impuretés dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.

3.40. Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.

3.41. Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.

3.42. Les tuyaux et les robinets inamovibles doivent être clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens de circulation du fluide.

3.43. Les canalisations d'eau distillée ou purifiée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées périodiquement, conformément à des procédures écrites. Celles-ci doivent préciser les seuils d'intervention en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.

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

CHAPITRE 4 DOCUMENTS

Principe

De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot.

Tout fabricant doit disposer d'un système de documentation comportant les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication qu'il effectue. Ces documents ne doivent pas contenir d'erreurs et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour. La lisibilité des documents est capitale.

Les documents relatifs à un lot doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après la libération du lot.

Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électronique, photographique ou autres, le fabricant doit avoir validé le système adopté en prouvant que les données peuvent être correctement conservées pendant la période envisagée. Ces données doivent pouvoir être facilement restituées et protégées contre toute perte ou altération par des moyens adaptés (exemple : duplication, autre support, etc).

Généralités

4.1. Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre 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 toutes les matières premières et articles de conditionnement utilisés et décrivent toutes 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, le choix et le port des tenues vestimentaires, les contrôles de l'environnement, l'échantillonnage, les analyses.

Les relevés, comptes rendus ou enregistrements retracent l'historique de chaque lot de produit, 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 du produit sont réunis dans le dossier de lot.

4.2. Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et aux spécifications des dossiers d'autorisation de mise sur le marché.

4.3. Les documents doivent être agréés, signés et datés par les personnes compétentes et autorisées.

4.4. Les documents ne peuvent être ambigus : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite.

4.5. Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, les versions périmées doivent être retirées, pour éviter toute utilisation par inadvertance.

4.6. Les documents ne doivent pas être manuscrits. Cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à l'inscription de ces données doit être suffisant.

4.7. Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale.

Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

4.8. Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées. Ils doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini.

4.9. Les données peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique, par photographie ou par d'autres moyens fiables. Dans ces cas, les procédures détaillées du

fonctionnement du système doivent être disponibles et l'exactitude des enregistrements doit être vérifiée. Si les documents sont traités par des systèmes informatisés, seules les personnes autorisées doivent pouvoir entrer ou modifier des données dans l'ordinateur et les changements ou suppressions doivent être relevés. L'accès à ces systèmes doit être protégé par des mots de passe ou d'autres moyens et la saisie des données critiques doit être vérifiée indépendamment. Les dossiers de lot conservés par un système informatisé doivent être sauvegardés par un transfert sur bande magnétique, microfilm, papier ou tout autre système. Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer les données dans un délai convenable.

Documents nécessaires Spécifications

4.10. Des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis. Si nécessaire, les produits intermédiaires et les produits vrac font également l'objet de spécifications.

Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement

4.11. Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement primaires ou imprimés doivent comporter, en fonction des cas :

a) leur description, y compris :

- le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
- la référence, lorsqu'elle existe, à une monographie de la pharmacopée ;
- le nom des fournisseurs agréés et, si possible, le producteur d'origine des produits ;
- un spécimen des articles de conditionnement imprimés ;

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

c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;

d) les conditions et les précautions de stockage ;

e) la durée maximale de stockage avant recontrôle.

Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac

4.12. Des spécifications pour les produits intermédiaires et les produits vrac doivent être établies lorsque ceux-ci sont achetés ou livrés tels quels ou si les données obtenues avec ces produits sont exploitées pour l'évaluation du produit fini. Ces spécifications doivent, selon le cas, être comparables à celles des matières premières ou des produits finis.

Spécifications pour les produits finis

4.13. Les spécifications pour les produits finis doivent comporter :

- a) le nom utilisé dans l'établissement et, le cas échéant, le numéro de code ;
- b) la formule ou la référence correspondante ;
- c) une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ;
- d) les instructions d'échantillonnage et de contrôle ou la référence des procédures correspondantes ;
- e) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec les limites d'acceptation ;
- f) les conditions de stockage et les précautions éventuelles ;
- g) la durée de validité.

Formule de fabrication et instructions de fabrication

Une formule de fabrication et des instructions de fabrication agréées doivent exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer. Ces deux documents sont souvent réunis en un seul.

4.14. La formule de fabrication doit comporter :

- a) le nom du produit et la référence aux spécifications correspondantes ;
- b) une description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot ;
- c) une liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication sous le nom utilisé dans l'établissement et avec leur numéro de référence et les quantités utilisées, ainsi que la mention de toute substance pouvant disparaître au cours de la fabrication ;
- d) la formule théorique et les adaptations nécessaires (par exemple, principe actif titré) ;
- e) une évaluation du rendement final attendu, avec ses limites, ainsi que, le cas échéant, des rendements intermédiaires.

4.15. Les instructions de fabrication doivent au moins comporter :

- a) l'endroit où doit être effectuée la fabrication et les 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'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) ;
- c) des instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par exemple, la vérification du produit, les pré-traitements, la séquence d'addition des produits, les temps de mélange, les températures...) ;
- d) les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ;
- e) lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits en vrac, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage. Toute condition particulière de stockage doit être précisée ;
- f) toute précaution particulière à observer.

Instructions de conditionnement

4.16. Des instructions de conditionnement doivent être rédigées et dûment approuvées pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement. Celles-ci comportent normalement les éléments suivants, ou portent les références correspondantes :

- a) le nom du produit ;
- b) la description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage ;
- c) la présentation exprimée en termes de nombre d'unités, ou de poids, ou de volume du produit dans le récipient final ;
- d) une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;
- e) le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles indiquant où doivent être apposés le numéro de lot et la date de péremption des produits ;
- f) les précautions particulières à observer, y compris l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger à l'opération de conditionnement en cours ;
- g) une description des opérations de conditionnement, y compris toute opération secondaire importante et le matériel à utiliser ;
- h) les détails des contrôles en cours de conditionnement avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

Dossiers de fabrication de lot

4.17. Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication (voir également point 4.1). L'élaboration de ce dossier doit se faire avec le souci d'éviter toute erreur de transcription. Le dossier doit porter le numéro du lot fabriqué.

Avant de commencer la fabrication, il convient de vérifier et de noter que le matériel et la zone de travail sont bien débarrassés de tout produit ou document précédemment utilisé et que le matériel est propre et adapté.

Pendant la fabrication et au fur et à mesure de chaque opération, les informations suivantes doivent être relevées :

- a) le nom du produit ;
- b) les dates et heures de début de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la fabrication ;
- c) le nom du responsable de chaque étape de fabrication ;
- d) les initiales des opérateurs des étapes critiques de la production et, le cas échéant, de la personne responsable de la vérification de ces opérations (par exemple, les pesées) ;
- e) le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse et la quantité de chaque matière première réellement pesée, y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté ;
- f) toute opération de fabrication ou événement d'importance et le matériel principal utilisé ;
- g) le relevé des contrôles en cours de fabrication et les initiales des personnes qui les ont effectués ainsi que les résultats obtenus ;
- h) les quantités de produit obtenues à différentes étapes intermédiaires de la fabrication (rendement) ;
- i) les notes portant sur tout problème particulier, même de détail, et l'autorisation signée pour toute modification par rapport à la formule de fabrication et aux instructions de fabrication.

En fin de fabrication de chaque lot, le relevé de ces informations doit être daté et signé pour accord par le responsable des opérations de fabrication.

Dossiers de conditionnement de lot

4.18. Un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement. L'élaboration d'un tel dossier doit être faite avec le souci d'éviter les erreurs de transcription. Le dossier doit porter le numéro de lot et la quantité de produit vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot et la quantité prévue de produit fini à obtenir.

Avant de commencer toute opération de conditionnement, il convient de vérifier et de noter que le matériel et la zone de travail sont débarrassés de tout produit conditionné précédemment, de documents ou d'éléments étrangers aux opérations de conditionnement prévues, et que le matériel est propre et bien adapté.

Les informations suivantes doivent être consignées au fur et à mesure de l'avancement des opérations :

- a) le nom du produit ;
- b) les date(s) et heure(s) des opérations de conditionnement ;
- c) le nom du responsable des opérations de conditionnement ;
- d) les initiales des opérateurs des différentes étapes importantes ;
- e) les relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats de contrôles en cours de conditionnement ;
- f) des indications sur les opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel et des lignes de conditionnement utilisées ;
- g) des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des numéros de lot, des dates de péremption et de toute surimpression sauf impossibilité ;
- h) des notes portant sur tout problème particulier, notamment les précisions sur tout écart par rapport aux instructions de conditionnement, avec, dans ce cas, l'autorisation écrite du responsable sur le document ;
- i) les quantités et le numéro de référence ou la marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés au stock et les quantités du produit obtenues, avec le bilan comparatif.

En fin de conditionnement de chaque lot ce dossier doit être daté et signé pour accord par le(s) responsable(s) des opérations de conditionnement.

Procédures et enregistrements

Réception

4.19. La réception de chaque matière première ou article de conditionnement primaire ou imprimé doit faire l'objet d'une procédure écrite et chaque livraison doit être enregistrée.

4.20. Les enregistrements de réception doivent comporter :

- a) le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients ;
- b) le nom donné au produit dans l'établissement (s'il est différent de a)) et son code ;
- c) la date de réception ;
- d) le nom du fournisseur et si possible le nom du fabricant ;
- e) le numéro de lot du fabricant et/ou son numéro de référence ;
- f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- g) le numéro de lot du produit attribué après sa réception ;
- h) tout autre commentaire pertinent (par exemple, l'état des récipients).

4.21. L'étiquetage interne, la quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de procédures écrites.

Echantillonnage

4.22. Des procédures écrites d'échantillonnage doivent être établies ; elles comportent des indications sur la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever des échantillons, les méthodes et le matériel à utiliser, les quantités à prélever et toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité (voir également chapitre 6, points 11. à 14.).

Contrôle

4.23. Des procédures écrites doivent être établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication, détaillant les méthodes et l'appareillage à utiliser. Les contrôles effectués doivent être enregistrés (voir chapitre 6, point 16.).

Autres documents

4.24. Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des produits doivent être établies, et tout particulièrement pour la libération, en vue de la vente du produit fini, par le pharmacien ou le vétérinaire responsable.

4.25. La distribution de chaque lot de produit fini doit être consignée afin de faciliter le retrait du lot en cas de nécessité (voir chapitre 8).

4.26. Des procédures écrites et, le cas échéant, les comptes rendus des mesures prises et des résultats obtenus doivent être établis pour :

- les validations ;
- le montage des appareils et leur étalonnage ;
- l'entretien, le nettoyage et la désinfection ;
- le personnel, notamment la formation, l'hygiène, les tenues vestimentaires ;
- la surveillance de l'environnement ;
- la lutte contre les animaux nuisibles (insectes, rongeurs) ;
- les réclamations ;
- les retraits ;

- les retours.

4.27. Des modes d'emploi clairs doivent être disponibles pour les appareils de fabrication et de contrôle les plus importants.

4.28. Les équipements importants ou essentiels doivent être 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 le nom des personnes ayant effectué ces opérations.

4.29. Chaque utilisation de matériel important doit être convenablement enregistrée, de façon chronologique, de même que l'utilisation des locaux où se sont effectuées les opérations de fabrication.

CHAPITRE 5 PRODUCTION

Principe

Les opérations de production doivent suivre des instructions et des procédures bien définies préétablies. Elles doivent répondre aux principes des Bonnes Pratiques de Fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leur dossier d'autorisation de mise sur le marché et à l'autorisation de fabrication telle que prévue à l'article 44 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions. Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication.

Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée. Les phases critiques des procédés de fabrication doivent être périodiquement revalidées.

Généralités

5.1. La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.

5.2. Toutes les opérations sur les produits ou médicaments, lors de la réception, de la mise en quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, de la production, du conditionnement et de la distribution doivent être effectuées conformément à des procédures ou à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées.

5.3. La conformité du bon de fourniture à la commande doit être contrôlée à chaque livraison. Les contenants doivent être nettoyés, si nécessaire, et étiquetés conformément aux instructions.

5.4. Les récipients endommagés ou tout incident qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit doivent être détectés, notés et signalés au contrôle de la qualité.

5.5. Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication, et jusqu'à leur libération en vue de leur utilisation ou de leur distribution.

5.6. Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des matières premières.

5.7. Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

5.8. Dans les opérations de production où cela se justifie, les rendements doivent être établis et contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables.

5.9. Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination.

5.10. A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés de toute contamination.

5.11. Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières. Ceci s'applique particulièrement à la manipulation de produits hautement actifs ou sensibilisants.

5.12. A tout moment de la production, les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important doivent être étiquetés et le cas échéant, les locaux utilisés doivent être identifiés par tout moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage si nécessaire et le numéro de lot. Le stade de production peut également être mentionné.

5.13. Les étiquettes apposées sur les récipients ou le matériel, les indications concernant les locaux, doivent être claires, sans ambiguïté et sous une présentation propre à l'établissement. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'employer des couleurs pour indiquer le statut du produit ou du matériel (par exemple : en quarantaine, accepté, refusé, propre...).

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

5.15. Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le Département du Contrôle de la Qualité est impliqué si nécessaire.

5.16. L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé.

5.17. Il convient d'éviter de fabriquer des produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destinés à la fabrication de médicaments vétérinaires.

Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication

5.18. La contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit doit être évitée. L'importance du risque varie selon le type de contaminant et de produit contaminé.

Parmi les contaminants les plus dangereux, se trouvent :

- les substances hautement sensibilisantes ;
- les préparations biologiques ;
- certaines hormones ;
- des médicaments hautement actifs.

Une contamination croisée accidentelle peut avoir pour origine :

a) la libération incontrôlée de poussières, de gaz, de vapeurs, d'aérosols ou d'organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication ;

b) des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs.

La prévention des contaminations croisées revêt une importance majeure pour les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période.

5.19. Des mesures techniques et/ou une organisation appropriée doivent pouvoir limiter la contamination croisée, à titre d'exemple :

- a) utilisation de "systèmes clos" de fabrication ;
- b) production dans des zones séparées pour les produits sensibilisants, les vaccins vivants, ou les préparations de bactéries vivantes et certains autres produits biologiques, ou travail par campagnes (séparation dans le temps) suivies d'un nettoyage approprié en tenant compte des restrictions visées au point 5.9. ci-dessus (voir également chapitre 3 point 3.6. et lignes directrices particulières) ;
- c) installation de sas et de systèmes d'extraction d'air ;
- d) amélioration du traitement de l'air en circulation ;
- e) port de vêtements protecteurs spécifiques dans les zones à haut risque de contamination croisée ;
- f) utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue ;
- g) vérification de l'absence de résidus et utilisation d'un étiquetage adapté renseignant sur le statut du matériel vis-à-vis du nettoyage.

5.20. Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité doivent être contrôlées périodiquement selon des procédures prévues.

Validation

5.21. Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont confortées par des validations. Les validations doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions sont consignés.

5.22. Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise.

5.23. Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit et/ou la reproductibilité du processus.

5.24. Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.

Matières premières

5.25. L'achat de matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs.

5.26. Les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes. Elles doivent respecter les spécifications correspondantes. Si possible, l'achat doit se faire directement chez le producteur. Il est souhaitable que le fabricant du médicament discute avec les fournisseurs les spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières en question, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus, soient discutés avec le producteur ou le fournisseur.

5.27. A chaque livraison, l'intégrité et la fermeture des emballages ou des récipients doivent être contrôlées. La correspondance doit être établie entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur.

5.28. Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci doivent être considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.

5.29. Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées (voir chapitre 6, point 13.). Les étiquettes doivent porter au moins les informations suivantes :

- le nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne ;
- un numéro de lot attribué lors de la réception ;
- le statut du contenu (par exemple : en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé) ;
- le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.

En cas d'utilisation de systèmes totalement informatisés, la totalité des informations détaillées ci-dessus peut ne pas apparaître en clair sur l'étiquette.

5.30. Une procédure ou des dispositions appropriées doivent donner toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque contenant de matière première. Les récipients dans lesquels des échantillons ont été pris doivent être identifiés (voir chapitre 6, point 13.).

5.31. Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du Contrôle de la Qualité et qui sont en cours de validité.

5.32. Les matières premières ne peuvent être délivrées que par des personnes désignées à cet effet et selon une procédure écrite, ceci en vue de garantir que les matières premières prévues sont bien pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés.

5.33. La nature de chaque substance délivrée ainsi que son poids ou son volume doivent être vérifiés indépendamment et la vérification notée.

5.34. Les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot doivent être rassemblés et étiquetés comme tels de façon visible.

Opérations de fabrication : produits intermédiaires et vrac

5.35. Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel. Toute matière première, produit, résidu de fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés.

5.36. Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être conservés dans des conditions adaptées.

5.37. Les processus essentiels doivent être validés (voir section "Validation" dans ce chapitre).

5.38. Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés.

5.39. Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé.

Articles de conditionnement

5.40. L'achat, la manutention et le contrôle des articles de conditionnement primaire et des articles de conditionnement imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières.

5.41. Afin d'éviter les risques d'erreur, les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils doivent être stockés dans des zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans des boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée.

5.42. Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaire et d'articles de conditionnement imprimés doit recevoir un numéro de référence particulier ou tout autre moyen d'identification.

5.43. Les articles de conditionnement périmés ou hors d'usage doivent être détruits et leur destruction enregistrée.

Opérations de conditionnement

5.44. Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution. Des produits d'apparence semblable ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres, sauf s'il existe entre eux une séparation physique.

5.45. 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 propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification du "vide de ligne" doit être effectuée suivant une instruction appropriée.

5.46. Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.

5.47. La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlés au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement.

5.48. Les articles de conditionnement primaires doivent être propres. Avant la répartition, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tels que fragments de verre ou particules métalliques.

5.49. L'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises en œuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.

5.50. Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de lot ou de la date de péremption par exemple, effectué séparément ou au cours du conditionnement, doit être vérifié et la vérification notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle doit être vérifiée à intervalles réguliers.

5.51. L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors ligne nécessitent une attention particulière. En vue d'éviter les substitutions, il est préférable d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées.

5.52. Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable doit être contrôlé.

5.53. Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement doivent être bien nettes et ne doivent ni s'effacer, ni se décolorer.

5.54. Les contrôles du produit, en ligne de conditionnement, doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :

- a) l'apparence générale du conditionnement ;
- b) la présence de tous les éléments de conditionnement ;
- c) l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;
- d) l'exactitude des surimpressions ;
- e) le bon fonctionnement des contrôles de ligne.

Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne devraient pas être remis dans le lot.

5.55. Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne peuvent être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation de la part d'une personne habilitée. Cette autorisation n'est délivrée qu'après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération doit faire l'objet d'un compte rendu.

5.56. Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif entre la quantité de produit vrac mise en œuvre, le nombre d'articles de conditionnement imprimés utilisés et le nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot.

5.57. A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure doit être prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont remis en stock.

Produits finis

5.58. Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant.

5.59. L'examen des produits finis et des documents nécessaires pour la libération du lot de médicament vétérinaire destiné à la vente sont décrits au chapitre 6, Contrôle de la Qualité.

5.60. Après libération, les médicaments vétérinaires constituant le stock courant doivent être conservés selon les conditions établies par le fabricant.

Produits refusés, récupérés et retournés

5.61. Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur, soit subir un retraitement, soit être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et faire l'objet d'un compte rendu.

5.62. Le retraitement de produits refusés devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont bien respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu.

5.63. L'introduction de tout ou d'une partie de lots précédents, conformes à la qualité requise, dans un autre lot à un stade donné de la fabrication, doit être préalablement autorisée. Cette récupération doit être effectuée conformément à une procédure établie après évaluation des risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament. La récupération doit faire l'objet d'un compte rendu.

5.64. La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être évaluée par le département du Contrôle de la Qualité.

5.65. Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les médicaments ayant fait l'objet d'un retour doivent être détruits s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant. Leur remise en vente, leur réétiquetage ou leur incorporation dans un lot ultérieur ne peuvent être envisagés qu'après un examen critique effectué par le département du Contrôle de la Qualité 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, doivent être 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. Un retraitement chimique en vue de récupérer le principe actif peut cependant s'avérer acceptable. Toute action entreprise doit faire l'objet d'un compte rendu.

CHAPITRE 6

CONTROLE DE LA QUALITE

Principe

Tout fabricant doit disposer d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être placé sous l'autorité d'une personne indépendante des autres départements et possédant les qualifications requises. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit (voir aussi chapitre 1).

Le recours à des laboratoires extérieurs dans les conditions prévues au chapitre 7, analyse en sous-traitance, ne peut être envisagé qu'après accord de l'autorité administrative compétente.

Généralités

6.1. Le département de contrôle de la qualité comprend un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants en personnel et en matériel doivent lui être fournis 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 2. Le département 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 de l'étiquetage des récipients, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux enquêtes effectuées à la suite de plaintes concernant la qualité des produits, etc. Toutes ces opérations doivent suivre des procédures écrites et, le cas échéant, faire l'objet de comptes rendus.

6.3. L'évaluation des produits finis en vue de leur libération pour la vente ou la distribution doit prendre en compte l'ensemble des données nécessaires.

Outre les résultats analytiques 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 ;
- de l'examen du conditionnement final.

6.4. Le personnel du département de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever les échantillons et effectuer les recherches ou enquêtes nécessaires.

Bonnes Pratiques de Laboratoire de Contrôle de la Qualité

6.5. Le personnel, les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité doivent satisfaire aux critères détaillés aux chapitres 2 et 3.

6.6. Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des fabrications. Le recours à des laboratoires extérieurs, qui s'exerce dans les conditions précisées ci-dessus (voir Principe), doit être indiqué dans les dossiers du contrôle de la qualité.

Documents

6.7. Les documents utilisés dans les laboratoires du contrôle de la qualité doivent suivre les principes énoncés au chapitre 4. Ce département doit au moins disposer des documents suivants :

- les spécifications ;
- les procédures d'échantillonnage et de contrôle ;
- les enregistrements (y compris les documents de travail utilisés lors de l'analyse et/ou les cahiers de laboratoire) ;
- les rapports d'analyse et/ou les certificats d'analyse ;
- les données concernant la surveillance de l'environnement, lorsque cela s'impose ;
- les résultats des validations des méthodes de contrôle le cas échéant ;
- les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel.

6.8. Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé un an après la date de péremption du lot et au moins cinq ans après la libération du lot.

6.9. Il est conseillé de conserver certaines données (comme les résultats d'analyses, les rendements, les données de surveillance de l'environnement...) de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps.

6.10. Outre l'information faisant partie du dossier de lot, les autres données originales comme les cahiers de laboratoire et les enregistrements doivent être conservées et pouvoir être retrouvées rapidement.

Echantillonnage

(Voir aussi les lignes directrices particulières I. Echantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement)

6.11. Le prélèvement d'échantillons doit s'effectuer selon des procédures écrites et approuvées 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 stériles ou dangereux ;
- les conditions de stockage ;
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.

6.12. Les échantillons qui devront éventuellement servir de référence doivent être représentatifs du lot dont ils sont issus.

D'autres 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).

6.13. Les récipients contenant des échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date d'échantillonnage et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés.

6.14. Sauf dérogation particulière accordée par l'autorité administrative, les échantillons de référence de chaque lot de produit fini doivent être conservés pendant un an après la date de péremption. Les produits finis doivent normalement être conservés dans leur conditionnement définitif et selon les

conditions recommandées. Compte tenu du volume important de certains médicaments à usage vétérinaire dans leur emballage final, en particulier les prémélanges, il peut s'avérer impossible pour les fabricants de conserver les échantillons de chaque lot dans leur conditionnement final. Les fabricants doivent néanmoins faire en sorte que des échantillons d'une taille suffisante, représentatifs de chaque lot, soient conservés et stockés conformément aux dispositions prévues par la présente annexe.

Dans tous les cas, le conditionnement utilisé pour le stockage devra être constitué du même matériau que le conditionnement primaire du médicament commercialisé. Les échantillons de matières premières (sauf les solvants, les gaz et l'eau) doivent être conservés au moins deux ans si leur stabilité le permet.

Ces échantillons doivent être conservés en quantité suffisante pour effectuer au moins une analyse complète.

Contrôle

6.15. Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles décrits dans l'autorisation de mise sur le marché doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées.

6.16. Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes :

- a) le nom du produit, le cas échéant, son dosage ;
- b) le numéro de lot, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
- c) les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
- d) les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
- e) les dates des contrôles ;
- f) les initiales des opérateurs ;
- g) les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs ;
- h) une décision claire d'acceptation ou de refus ou toute autre décision sur le statut du produit, la date et la signature du responsable désigné.

6.17. Les résultats doivent être vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié.

6.18. Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité. Les résultats font l'objet de comptes rendus.

6.19. Une attention particulière doit être portée à la qualité de la verrerie graduée, des réactifs, des solutions titrées, des étalons et des milieux de culture. Leur préparation doit se faire selon des procédures écrites.

6.20. Les produits ou solutions de réactifs destinés à un usage prolongé doivent porter 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 doit être 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 doivent être indiqués.

6.21. Lorsque cela s'avère nécessaire, la date de réception des produits utilisés pour les analyses (par exemple, les réactifs et les substances de référence) doit être indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être 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.

6.22. Les animaux destinés au contrôle des produits doivent être, le cas échéant, placés en

quarantaine avant leur utilisation. Ils doivent être entretenus et manipulés, dans le respect des textes relatifs à la protection animale et de manière à garantir la qualité des données recueillies. Ils doivent être identifiés et faire l'objet d'un dossier retraçant l'historique de leur utilisation.

CHAPITRE 7

FABRICATION ET ANALYSE EN SOUS-TRAITANCE

Principe

La fabrication et l'analyse en sous-traitance doivent être convenablement précisées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible d'aboutir à un travail ou à la production d'un médicament vétérinaire de qualité insuffisante.

Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le contrat doit préciser la façon selon laquelle le pharmacien ou le vétérinaire responsable libérant chaque lot de médicament vétérinaire destiné à la vente, exerce sa pleine responsabilité.

Le sous-traitant ne doit pas lui-même sous-traiter tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été, au préalable, autorisé par écrit par celui-ci.

Le sous-traitant doit respecter les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication qui le concernent et se soumettre aux inspections des autorités compétentes.

Note : Ce chapitre traite de la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes des Etats Membres dans le cadre de la réglementation concernant les autorisations de fabrication et de mise sur le marché des médicaments vétérinaires. Il ne modifie en rien les responsabilités respectives du sous-traitant et du donneur d'ordre vis-à-vis des consommateurs. Ces responsabilités sont régies par d'autres dispositions des lois communautaires et nationales.

Généralités

7.1. La fabrication et/ou l'analyse en sous-traitance doivent être couvertes par un contrat écrit qui spécifie les dispositions techniques prises à leur sujet.

7.2. Tous les accords pris en matière de fabrication et d'analyse en sous-traitance, y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.

Le donneur d'ordre

7.3. Il appartient au donneur d'ordre d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé. Il est aussi de sa responsabilité de s'assurer, par contrat, que les principes des bonnes pratiques de fabrication décrites dans la présente annexe sont respectés.

7.4. Le donneur d'ordre doit procurer au sous-traitant toute l'information nécessaire à la réalisation correcte des opérations sous contrat, et ce en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et avec toute autre exigence légale. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes liés à la fabrication du produit ou au travail demandé, problèmes qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, son matériel, son personnel ou d'autres produits ou articles.

7.5. Le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les articles, produits et médicaments vétérinaires, qui sont fabriqués et lui sont livrés par un sous-traitant répondent bien à leurs spécifications.

Lorsque le sous-traitant est situé à Monaco, le donneur d'ordre doit s'assurer que les produits ou médicaments fabriqués par le sous-traitant ont été libérés par le pharmacien ou le vétérinaire

responsable de l'établissement pharmaceutique où l'opération a été sous-traitée.

Lorsque le sous-traitant est situé dans un Etat membre de l'Union Européenne, ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'espace économique européen, le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les médicaments vétérinaires fabriqués par ce sous-traitant ont été libérés par une personne qualifiée reconnue par l'autorité compétente de l'Etat concerné.

Le sous-traitant

7.6. Le sous-traitant doit posséder 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 le donneur d'ordre. La fabrication en sous-traitance ne peut être effectuée que par un fabricant titulaire d'une autorisation de fabrication ou, à Monaco d'une autorisation administrative d'ouverture, telle que prévue par la Loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

7.7. Le sous-traitant doit vérifier que tous les produits qui lui sont livrés conviennent à leur destination.

7.8. Le sous-traitant ne peut lui-même sous-traiter à une tierce partie le travail qui lui est confié par contrat sans que le donneur d'ordre n'ait effectué une évaluation préalable et donné son accord. Les dispositions prises entre le premier sous-traitant et la tierce partie doivent garantir que les informations concernant la fabrication et l'analyse sont disponibles de la même façon qu'entre le premier donneur d'ordre et le premier sous-traitant.

7.9. Le sous-traitant doit s'abstenir de toute activité qui pourrait affecter la qualité des produits ou médicaments vétérinaires fabriqués et/ou de l'analyse sous-traitée pour le compte du donneur d'ordre.

Le contrat

7.10. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précisant leurs responsabilités respectives dans la fabrication et le contrôle du produit ou du médicament vétérinaire. Les aspects techniques du contrat doivent être convenus par des personnes compétentes possédant des connaissances appropriées en technologie pharmaceutique, en analyse et en Bonnes Pratiques de Fabrication. Tous les accords pris pour la fabrication et l'analyse doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et agréés par les deux parties.

7.11. Le contrat doit préciser de quelle façon le pharmacien ou le vétérinaire responsable ou la personne qualifiée libérant le lot destiné à la vente doit s'assurer de la conformité de chaque lot aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

7.12. Le contrat doit définir clairement qui est responsable de l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, de leur contrôle et de leur acceptation, de la décision d'entreprendre la fabrication et les contrôles de qualité, y compris les contrôles en cours de fabrication, et qui est responsable du prélèvement d'échantillons et de l'analyse. Dans le cas où l'analyse est sous-traitée, le contrat doit préciser si le sous-traitant doit ou non prélever les échantillons dans les locaux du fabricant.

7.13. Les dossiers de fabrication, d'analyse et de distribution, ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à sa disposition. En tout état de cause, les pièces nécessaires à l'évaluation de la qualité du médicament vétérinaire, doivent être immédiatement accessibles en cas de réclamation ou de suspicion de défaut. Les procédures de réclamation ou de rappel du donneur d'ordre doivent préciser les références de ces pièces.

7.14. Le contrat doit prévoir une disposition autorisant le donneur d'ordre à visiter les locaux du sous-traitant.

7.15. Dans le cas d'analyse sous traitée, le sous-traitant doit admettre qu'il est soumis aux inspections des autorités compétentes.

CHAPITRE 8

RECLAMATIONS ET RAPPELS DE MEDICAMENTS

Principe

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant.

Toute réclamation ou autre information concernant un médicament supposé défectueux doit être examinée soigneusement selon des procédures écrites. Pour parer à toute éventualité, un système de rappel des médicaments doit être organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être.

Le fabricant doit informer l'autorité administrative compétente de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution. Il doit indiquer dans la mesure du possible les pays de destination. Ce rappel tient compte des obligations relatives à la pharmacovigilance vétérinaire.

Réclamations

8.1. S'il ne l'assure pas lui-même, le pharmacien ou le vétérinaire responsable doit désigner un responsable pour traiter les réclamations et décider des mesures à prendre. Ce dernier doit pouvoir disposer de suffisamment de personnel pour l'assister dans sa tâche. Si cette tâche n'est pas confiée au pharmacien ou au vétérinaire responsable, celui-ci doit être tenu au courant de toute réclamation ou enquête.

8.2. Des procédures écrites doivent être établies, décrivant les actions à entreprendre, y compris la nécessité d'envisager un rappel, en cas de réclamation concernant un médicament supposé défectueux.

8.3. Tous les détails d'une réclamation concernant un médicament vétérinaire défectueux doivent être enregistrée. Chaque réclamation doit être étudiée de façon approfondie. Le responsable du Contrôle de la Qualité est concerné par l'étude de tels problèmes.

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

8.5. Toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une réclamation doivent être enregistrées et mentionnées dans le dossier de lot correspondant.

8.6. Les dossiers de réclamations doivent être régulièrement réexaminés pour rechercher tout indice concernant des problèmes ponctuels ou répétitifs qui méritent une attention et qui pourraient nécessiter le rappel de médicaments commercialisés.

8.7. Les autorités compétentes doivent être informées lorsqu'un fabricant envisage une action après la mise en évidence d'une éventuelle anomalie dans une fabrication, de la dégradation d'un médicament, ou encore de tout autre problème sérieux de qualité.

Rappels

8.8. S'il ne l'assure pas lui-même le pharmacien ou le vétérinaire responsable doit désigner une personne responsable de l'exécution et de la coordination des rappels. Cette personne doit disposer de personnel suffisant pour traiter tous les aspects des rappels avec le degré d'urgence approprié. Ce responsable doit être indépendant des services commerciaux. S'il ne s'agit pas du pharmacien ou du

vétérinaire responsable, ce dernier doit être tenu au courant de tout rappel.

8.9. Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels doivent être établies, régulièrement vérifiées et mises à jour.

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

8.11. Toutes les autorités compétentes de tous les pays dans lesquels les médicaments auraient pu être distribués doivent être rapidement informées s'il est envisagé d'entreprendre un rappel en raison de la mise en évidence ou de la suspicion d'anomalies.

8.12. Les dossiers de distribution doivent être rapidement mis à la disposition du responsable des rappels et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les acheteurs (adresse, numéro de téléphone pendant ou hors des heures de bureau, lots et quantités délivrées,...) même lorsqu'il s'agit de produits exportés.

8.13. Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sûre, dans l'attente d'une décision sur leur sort.

8.14. Le déroulement du rappel doit être enregistré et un rapport final doit être préparé, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées.

8.15. L'efficacité des dispositions prises pour effectuer les rappels doit être réévaluée de temps en temps.

CHAPITRE 9 AUTO-INSPECTION

Principe

Les auto-inspections font partie du système d'Assurance de la Qualité et doivent être réalisées de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires.

Généralités

9.1. Les recommandations relatives au personnel, aux locaux, au matériel, aux documents, à la production, au contrôle de la qualité, à la distribution des médicaments, aux dispositions prises pour traiter les réclamations, les rappels, les systèmes d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers suivant un programme préétabli de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'Assurance de la Qualité.

9.2. Des auto-inspections doivent être conduites de façon indépendante et approfondie par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles.

9.3. Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu. Les rapports doivent contenir 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 doivent également être élaborés.

LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERES

I - ECHANTILLONNAGE DES MATIERES PREMIERES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Principe

L'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle n'est prélevée qu'une petite partie d'un lot. Des conclusions valables pour l'ensemble du lot peuvent être tirées à partir d'essais effectués sur des échantillons non représentatifs. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité.

Note : L'échantillonnage fait l'objet du chapitre 6 (points 6.11. à 6.14.) des règles générales des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaires. Cette partie donne des indications supplémentaires sur l'échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement.

Personnel

1. Le personnel chargé de l'échantillonnage doit recevoir une formation initiale et continue pour pouvoir procéder à un échantillonnage correct.

Cette formation doit porter sur :

- les plans d'échantillonnage ;
- les procédures écrites d'échantillonnage ;
- les techniques et le matériel de prélèvement ;
- les risques de contamination croisée ;
- les précautions à prendre en ce qui concerne les substances instables ou stériles ;
- l'importance de l'examen de l'aspect extérieur des matériaux, des récipients et des étiquettes ;
- l'importance de l'enregistrement de toute circonstance imprévue ou inhabituelle.

Matières premières

2. L'identité d'un lot entier de matières premières ne peut normalement être garantie que si des échantillons individuels représentatifs sont prélevés dans tous les récipients contenant ce même lot et qu'un essai d'identification est effectué sur chaque échantillon.

Il est possible de ne prélever qu'un certain nombre de récipients lorsqu'une procédure validée a été établie afin de garantir que l'identité mentionnée sur l'étiquette de chaque récipient renfermant des matières premières n'est jamais incorrecte.

3. Cette validation du plan d'échantillonnage doit notamment tenir compte des éléments suivants :

- la nature et le statut du fabricant et du fournisseur et leur connaissance des Bonnes Pratiques de Fabrication de l'industrie pharmaceutique ;
- le système d'assurance de la qualité du fabricant des matières premières ;
- les conditions de production et de contrôle des matières premières ;
- la nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées.

Dans ces conditions, il est possible qu'une procédure validée dispensant de l'essai d'identification sur chaque récipient puisse être admise pour :

- des matières premières provenant d'un fabricant ou d'une usine ne produisant qu'un seul produit ;
- des matières premières provenant directement d'un fabricant ou livrées dans un récipient scellé par le fabricant, à condition que l'expérience montre sa fiabilité et que l'acheteur (le fabricant du médicament) ou un organisme officiellement agréé procède régulièrement à des audits du système d'assurance de la qualité du fabricant.

Il est peu probable qu'une procédure puisse être validée d'une manière satisfaisante pour :

- des matières premières fournies par un intermédiaire (par exemple, un courtier) et dont le fabricant est inconnu ou ne subit pas d'audits ;

- des matières premières destinées à des produits à usage parentéral.

4. La qualité d'un lot de matières premières peut être évaluée grâce au prélèvement et à l'analyse d'un échantillon représentatif.

Les échantillons utilisés pour les essais d'identification peuvent être employés à cet effet. Le nombre d'échantillons prélevés pour la préparation d'un échantillon représentatif doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage.

Le nombre d'échantillons individuels pouvant être mélangés pour former un échantillon moyen doit également être défini en tenant compte de la nature de la matière première, du fournisseur et de l'homogénéité de l'échantillon moyen.

5. Dans certains cas et lorsque le système d'Assurance Qualité du fabricant de matières premières est validé, il est possible de lui confier la réalisation des prélèvements, notamment lorsque la qualité ou la stérilité de la matière première peut être affectée par le prélèvement.

Articles de conditionnement

6. Le plan d'échantillonnage des articles de conditionnement doit notamment tenir compte des éléments suivants :

- la quantité reçue ;
- la qualité exigée ;
- la nature du matériel (par exemple, articles de conditionnement primaires ou imprimés) ;
- les méthodes de production ;
- la connaissance du système d'assurance de la qualité du fabricant de ces articles, fondée sur des audits.

Le nombre d'échantillons prélevés doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage.

Dans les mêmes conditions que les matières premières, la réalisation des prélèvements peut être confiée au fournisseur.

II - FABRICATION DES MEDICAMENTS STERILES

Principe

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel. L'Assurance de la Qualité revêt ici une très grande importance et ce type de fabrication doit suivre scrupuleusement des méthodes de fabrication et des procédures soigneusement mises au point. La garantie de la stérilité et des autres aspects qualitatifs des médicaments ne doit pas dépendre uniquement de tests réalisés en fin de chaîne de production ou sur les produits finis.

Note : La présente annexe ne contient pas les méthodes détaillées permettant de déterminer la propreté microbiologique de l'air, des surfaces, etc. Elle renvoie pour cela à d'autres ouvrages tels que les recueils de normes CEN/ISO.

Ces lignes directrices ne remplacent pas les chapitres correspondants de la présente annexe. Elles n'insistent que sur les aspects spécifiques de la fabrication des médicaments stériles.

Généralités

1. La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée.

L'entrée dans ces zones doit se faire par des sas réservés au personnel ou au matériel et aux produits. Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié et doivent être alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis.

2. Les différentes opérations de préparation des accessoires, de préparation du produit, de répartition doivent être effectuées dans des locaux séparés au sein de la zone d'atmosphère contrôlée.

Les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories :

- premièrement, celles où la préparation est stérilisée, scellée dans son récipient final ;
- deuxièmement, celles qui doivent être menées de façon aseptique à certaines ou à toutes les étapes de la fabrication.

3. Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités d'environnement requises. Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des matériels manipulés.

Afin de satisfaire aux conditions requises "en activité", ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air "au repos".

On entend par "au repos", la situation où l'installation est achevée et le matériel opérationnel, sans que les opérateurs soient à leurs postes.

On entend par "en activité", la situation où les installations fonctionnent selon un mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes.

On distingue ordinairement quatre classes pour la fabrication des médicaments stériles.

- Classe A : les zones où sont réalisées des opérations à haut risque, telles que le point de répartition, les emplacements des bols vibrants de bouchons, les ampoules et flacons ouverts, ou les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire satisfont normalement aux conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer un air circulant à une vitesse homogène de $0,45 \text{ m/s} \pm 20\%$ (valeur guide) au niveau du poste de travail.

- Classe B : dans le cas de préparation et de répartition aseptiques, zone se trouvant dans l'environnement immédiat d'une zone de classe A.

- Classes C et D : zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Le tableau ci-dessous classifie les différentes zones en fonction du nombre de particules présentes dans l'atmosphère :

CLASSE	AU REPOS (b)		EN ACTIVITE	
	Nombre maximal autorisé de particules par m2			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3.500	0	3.500	0
B (a)	3.500	0	350.000	2.000
C (a)	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D (a)	3.500.000	20.000	non défini (c)	non défini (c)

Notes :

(a) Pour atteindre les classes B, C et D, le nombre de renouvellements d'air doit être adapté à la taille de la pièce ainsi qu'aux équipements et effectifs présents dans le local. Le système de traitement d'air doit être muni de filtres appropriés, tels que les filtres HEPA pour les classes A, B et C.

(b) Les indications données concernant le nombre maximum de particules "au repos" correspondent approximativement au US Federal Standard 209 E et aux classifications de l'ISO comme suit : les classes A et B correspondant à la classe 100, M 3.5, ISO 5 ; la classe C à la classe 10 000, M 5.5., ISO 7 et la classe D, à la classe 100 000, M 6.5, ISO 8.

(c) Pour cette zone, les conditions et les limites fixées dépendront de la nature des opérations réalisées.

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne "au repos" du tableau doivent être respectées en l'absence du personnel, à l'arrêt de la production après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide). Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne "en activité" pour la classe A doivent être maintenues dans l'environnement immédiat du produit lorsque celui-ci ou son récipient ouvert sont en contact direct avec l'environnement. Il est admis qu'il n'est pas toujours possible en cours d'opération de démontrer la conformité au niveau de contamination requis au point de répartition au cours de celui-ci, en raison de l'émission de particules ou de gouttelettes provenant du produit lui-même.

Le tableau ci-après fournit quelques exemples d'opérations qui seront réalisées dans les différentes classes (voir aussi les paragraphes 11. et 52.).

CLASSE	Produits stérilisés dans leur récipient
final, exemples d'opérations (voir par. 11)	Préparations aseptiques,
exemples d'opérations (voir par. 12)	
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques
inhabituels	Préparation et remplissage aseptiques
C	Remplissage de solutions, si l'opération présente des risques
inhabituels.	
Remplissage de produits.	Préparation de solutions destinées à être filtrées.
D	Préparation de solutions et d'accessoires avant remplissage.
	Manipulation d'accessoires après nettoyage.

4. Afin de contrôler la propreté particulière des différentes classes "en activité", les zones doivent être soumises à surveillance.

5. Afin de contrôler la propreté microbiologique des différentes classes "en activité", les zones doivent être soumises à surveillance.

Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par des méthodes utilisant des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des contrôles de surfaces (prélevés au moyen d'écouvillons et de géloses de contact, par exemple). Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec l'environnement. Les résultats de la surveillance doivent être examinés en même temps que le dossier de lot en vue de la libération des produits finis. Les surfaces et le personnel doivent être contrôlés après chaque opération critique.

Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production, par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection.

Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée "en activité".

LIMITES RECOMMANDEES DE CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE (a)

Classe (diam. : 90 mm) ufc/4heures (b)	Echantillon d'air ufc/m3 Géloses de contact (diam. : 55 mm) ufc/plaque	Boîtes de Pétri Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant		
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.

(b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de quatre heures.

6. Des seuils d'alerte et d'action doivent être définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures doivent imposer des mesures correctives.

Technologie en système clos

7. L'utilisation de la technologie en système clos, en diminuant les interventions humaines dans les zones de travail, peut, pour des produits fabriqués de façon aseptique, réduire sensiblement le risque de contamination microbiologique en provenance de l'environnement.

Les systèmes clos et les dispositifs de transfert peuvent être de conceptions très variées. Le système clos et le local dans lequel il se trouve doivent être conçus de manière à ce que les exigences de la qualité de l'air de chacune des zones puissent être atteintes. Les systèmes clos sont construits à partir de matériaux divers plus ou moins sujets à la perforation et aux fuites. Les dispositifs de transfert peuvent varier de la porte simple ou double à des systèmes entièrement hermétiques intégrant des techniques de stérilisation.

Le transfert des substances et des matériels vers l'intérieur et vers l'extérieur du système clos est l'une des plus importantes sources potentielles de contamination. D'une manière générale, les manipulations à haut risque doivent se dérouler à l'intérieur du système clos, ainsi il est admis que les postes de travail de ces dispositifs ne soient pas toujours sous flux d'air laminaire. La qualité de l'air requise dans le local dépend de la conception et de l'utilisation du système clos. Celle-ci doit être contrôlée et correspondre au moins à la classe D en cas de fabrication aseptique.

8. Les systèmes clos ne doivent être utilisés qu'après une validation appropriée. Cette validation doit tenir compte de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie, et notamment la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur (local) du système clos, la stérilisation du système, l'opération de transfert et l'intégrité du système clos.

9. Une surveillance régulière doit être effectuée et comprendre des essais de fuite sur le système clos et sur les gants de manipulation.

Technologie de Formage-Répartition-Scellage

10. Les unités de Formage-Répartition-Scellage sont des machines spécifiquement conçues pour façonner des récipients à partir de granulés thermoplastiques, les remplir, puis les sceller en une chaîne automatisée d'opérations continues. Une unité de Formage-Répartition-Scellage pour la production aseptique équipée d'une douche d'air de classe A peut être installée dans un local de classe C, pour autant que des vêtements de protection de classe A/B soient utilisés.

"Au repos", le local doit se conformer aux limites microbiologiques et particulières fixées et, " en

activité ", aux limites microbiologiques seulement. Le matériel de Formage-Répartition-Scellage utilisé pour la fabrication de produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être installé dans des locaux de classe D.

En raison de la spécificité de cette technologie, il convient notamment de prêter une attention particulière aux points suivants : conception et qualification du matériel ; validation et reproductibilité des opérations de nettoyage et de stérilisation en place ; caractéristiques du local dans lequel le matériel est installé ; formation et tenue vestimentaire de l'opérateur ; intervention dans la zone critique de la machine ; remontage aseptique avant le début du remplissage.

Produits stérilisés dans leur récipient final

11. La préparation des accessoires et de la plupart des produits doit être effectuée dans un local de classe D en vue d'obtenir des niveaux de contaminations microbiologique et particulaire assez faibles et adaptés aux opérations de filtration et de stérilisation.

La préparation doit être effectuée dans un local de classe C s'il existe un risque inhabituel de contamination microbiologique du produit qui serait dû, par exemple, au fait que celui-ci constitue un terrain favorable à la croissance des micro-organismes, que sa stérilisation ne doit pas intervenir avant un certain temps ou qu'une partie seulement de sa fabrication fait appel à des récipients en système clos.

La répartition des produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être réalisée dans un local de classe C.

Lorsqu'il existe un risque inhabituel de contamination du produit au contact de l'environnement, en raison, par exemple, de la lenteur de l'opération de répartition, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant la fermeture du récipient, la répartition doit être effectuée à un poste de travail de classe A dans un local de classe C. Pour les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et la répartition avant stérilisation doivent généralement s'effectuer dans un local de classe C.

Préparations aseptiques

12. Après nettoyage, les accessoires doivent être manipulés dans un local de classe D. La manipulation des accessoires déjà stérilisés, et celle des matières premières, qui ne seront soumis ultérieurement à aucune stérilisation ou filtration stérilisante, doit être réalisée à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.

La préparation de solutions qui seront ultérieurement filtrées stérilement doit être effectuée dans un local de classe C. Si ce n'est pas le cas, la préparation doit se faire à un poste de travail en classe A, dans un local de classe B.

La manipulation et la répartition aseptiques des produits doivent s'effectuer à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B.

Le transfert de récipients partiellement clos, tels que ceux qui sont utilisés pour la lyophilisation, doit s'effectuer dans une zone de classe A dans un local de classe B, ou dans des chariots fermés dans un local de classe B.

Pour les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et la répartition doivent se faire à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B, si au cours de la préparation le produit est exposé et s'il n'est pas filtré ultérieurement.

Personnel

13. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au minimum ; ceci est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les

contrôles doivent, dans la mesure du possible, s'effectuer de l'extérieur des zones.

14. Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones doivent recevoir une formation continue portant sur les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments stériles. Cette formation doit comporter des éléments d'hygiène et de microbiologie. Il faut surveiller attentivement le personnel extérieur non formé et qui est amené à pénétrer dans ces locaux (par exemple, du personnel de sociétés d'entretien ou de construction).

15. Lorsque du personnel a participé à des opérations de fabrication faisant intervenir des substances provenant de tissus animaux ou de cultures de micro-organismes différents de la fabrication en cours, il ne doit pénétrer dans les zones consacrées à la fabrication de produits stériles qu'après s'être décontaminé selon des procédures précises et rigoureuses.

16. Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles et il doit être demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de médicaments stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la diffusion de contaminants en nombre ou de types anormaux. Des contrôles médicaux périodiques sont souhaitables en vue de rechercher ces cas. Les actions à entreprendre vis-à-vis des opérateurs qui pourraient présenter un risque microbiologique excessif doivent être décidées par une personne compétente, désignée à cet effet.

17. Le changement et le lavage des vêtements doit s'effectuer selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphères contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.

18. Les montres-bracelets, les bijoux et le maquillage sont à exclure des zones d'atmosphère contrôlée.

19. Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux fabrications et aux zones de travail concernées. Ils doivent être portés de façon à ce que le produit soit protégé des contaminations.

Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

Classe D : les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures convenables doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination venant de l'extérieur de la zone.

Classe C : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Le vêtement est constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou couvre-chaussures convenables. Le tissu ne doit virtuellement pas céder aux fibres ou de particules.

Classe A/B : une cagoule doit enfermer totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit virtuellement libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.

20. Les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classes B et C. Un vêtement protecteur propre et stérilisé doit être fourni à chaque opérateur en zones de classe A et B, lors de chaque séance de travail, ou au moins une fois par jour si les résultats du contrôle le justifient. Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations ; le masque et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail.

21. Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyés et manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement. Ces opérations doivent s'effectuer selon des procédures écrites. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à cet usage. Il faut remarquer que certains traitements peuvent

endommager les fibres et accroître le risque de libérer des particules.

Locaux

22. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes doivent être lisses, imperméables et sans fissure afin de réduire la libération et l'accumulation de particules et de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants.

23. Pour diminuer l'accumulation des poussières et pour faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer ; les saillies, les étagères, les placards et le matériel seront réduits au minimum. Les portes doivent être d'un modèle ne présentant pas d'anfractuosités difficiles à nettoyer ; les portes coulissantes ne sont donc pas souhaitables pour cette raison.

24. Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.

25. Les canalisations et les gaines doivent être installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.

26. Les éviers et les canalisations d'évacuation doivent être exclus des zones de classes A et B utilisées pour des fabrications aseptiques. Dans les autres zones, des systèmes anti-retour doivent être installés entre les machines ou les éviers et les canalisations. Les évacuations au sol des zones d'atmosphère contrôlée de classes C et D doivent être équipées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux.

27. Les vestiaires doivent être conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Ces locaux doivent être efficacement ventilés avec de l'air filtré. Le dernier sas doit être, "au repos", de la même classe que la zone à laquelle il mène. L'utilisation de vestiaires distincts pour l'entrée et la sortie de la zone d'atmosphère contrôlée est parfois préférable. D'une manière générale, les lave-mains ne peuvent être installés que dans le premier sas des vestiaires.

28. Les différentes portes d'un sas ne peuvent être ouvertes en même temps. Un système d'interblocage ou une alerte visuelle ou sonore doit être utilisé en vue d'empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois.

29. Pendant la fabrication, une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive par rapport aux zones voisines de classe inférieure et ventiler efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeur guide). De plus, une attention particulière doit être apportée à la protection de la zone de plus haut risque, c'est-à-dire à l'environnement immédiat auquel sont exposés les produits et les accessoires nettoyés destinés à être en contact avec eux. Les différentes recommandations concernant l'alimentation en air et les différences de pression peuvent au besoin être modifiées lorsqu'il s'agit de retenir des produits pathogènes, hautement toxiques, radioactifs ou contenant des virus ou bactéries vivants. Des moyens de décontamination et le traitement de l'air quittant la zone peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas.

30. Il doit être démontré que le schéma aéraulique ne présente pas de risque de contamination. Il convient, par exemple, d'éviter que la circulation d'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour le produit.

31. L'alimentation en air doit être munie d'un système d'alarme détectant toute déficience. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression doivent être équipées d'un indicateur de gradient de pression et ce gradient doit être régulièrement relevé ou consigné de toute autre manière.

Matériel

32. Les tapis roulants ne peuvent franchir les parois entre une zone de classe A ou B et une zone de classe inférieure, sauf dans le cas où le tapis roulant lui-même est continuellement stérilisé (tunnel de stérilisation).

33. Dans la mesure du possible, les appareils et les installations techniques doivent être conçus et installés afin de permettre que les interventions, l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Si une stérilisation s'impose, dans la mesure du possible celle-ci doit être effectuée après la remise en état.

34. Lorsque l'entretien du matériel a été effectué au sein de la zone d'atmosphère contrôlée, et s'il apparaît que les conditions de propreté requises ou de stérilité n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone doit être nettoyée, désinfectée et éventuellement stérilisée avant toute nouvelle fabrication.

35. Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être conçues, construites et entretenues en vue d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée. Elles ne doivent pas être utilisées au-delà de leur capacité nominale.

L'eau destinée aux préparations injectables doit être produite, stockée et distribuée de façon à inhiber la croissance de micro-organismes, de préférence par une circulation constante à une température supérieure à 70°C.

36. L'ensemble du matériel, y compris les stérilisateurs, les systèmes de conditionnement et de filtration de l'air, les filtres évents et les filtres à gaz, les systèmes de traitement, de production, de stockage et de distribution de l'eau, doit être validé et entretenu de façon planifiée. Leur réutilisation après entretien ou validation doit être approuvée.

Désinfection

37. La désinfection des zones d'atmosphère contrôlée est particulièrement importante. Les zones doivent être nettoyées de façon approfondie, conformément à un programme écrit. Lorsque des désinfectants sont employés, il convient d'en employer plusieurs et de différents types. Une surveillance microbiologique régulière est nécessaire en vue de détecter tout développement de souches résistantes.

38. Les désinfectants et les détergents doivent être contrôlés sur le plan de la contamination microbienne ; leurs dilutions, conservées dans des récipients nettoyés au préalable, ne peuvent être stockées pour une durée déterminée que si elles ont été stérilisées. Les désinfectants et détergents utilisés dans des zones de classes A et B doivent être stériles.

39. La fumigation de la zone d'atmosphère contrôlée peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles.

Production

40. Des précautions doivent être prises aux différents stades de la production, y compris avant la stérilisation, pour diminuer les contaminations.

41. Des médicaments d'origine microbienne ne devraient pas être préparés ou faire l'objet d'une répartition dans les zones utilisées pour la fabrication d'autres médicaments ; cependant, la répartition de vaccins à base de germes tués ou constitués d'extraits bactériens peut s'effectuer, après inactivation, dans les locaux utilisés pour la répartition d'autres médicaments stériles.

42. La validation des procédés de fabrication aseptique nécessite l'utilisation d'un milieu de culture pour simuler le procédé adopté. La nature du milieu de culture utilisé doit, en général, être équivalente à celle du produit simulé. Le test de simulation doit se rapprocher le plus possible du procédé de fabrication et en comprendre toutes les étapes critiques.

Cette simulation doit être répétée à intervalles définis et après toute modification importante de l'équipement et du procédé. Le nombre de récipients remplis avec le milieu de culture doit être suffisant pour que l'évaluation soit fiable. Pour les petits lots, ce nombre doit être au moins égal au nombre d'éléments composant le lot. Le taux de contamination doit être inférieur à 0,1% avec un niveau de confiance de 0,95.

43. Il convient de veiller à ce que les validations n'entraînent aucun risque pour les fabrications.

44. Les installations de traitement d'eau, ainsi que l'eau en amont et en aval de celles-ci doivent être régulièrement contrôlées.

Ce contrôle doit porter sur la pureté chimique, la contamination biologique et, si nécessaire, les endotoxines. Les résultats des contrôles et de toutes les mesures prises doivent être consignés et conservés.

45. Les activités doivent être limitées au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée et, particulièrement, lors de fabrications aseptiques. Les mouvements des opérateurs doivent être mesurés et méthodiques pour éviter la dispersion de particules et d'organismes lors de mouvements trop vifs. La température ambiante et l'humidité ne doivent pas être trop élevées en raison du type de vêtement porté dans ces zones.

46. La contamination microbienne des matières premières doit être minimale. Les spécifications doivent comporter des normes de propreté microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité.

47. Dans la mesure du possible, les récipients et les produits susceptibles de libérer des fibres ne doivent pas être introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée.

48. Des mesures doivent être prises, le cas échéant, pour minimiser la contamination particulière des produits finis.

49. Après le dernier processus de nettoyage, les accessoires, les récipients et le matériel doivent être manipulés de façon à ne pas être recontaminés.

50. L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, doit être le plus court possible. Une durée limite doit être fixée en fonction des conditions de stockage.

51. L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution et sa stérilisation ou sa filtration par un filtre antimicrobien doit être le plus bref possible. Une durée limite doit également être fixée pour chaque produit, compte tenu de sa composition et des conditions de conservation.

52. La contamination microbienne (biocharge) des produits doit être contrôlée avant la stérilisation. Une valeur limite doit être fixée pour cette contamination immédiatement avant la stérilisation, limite qui est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée. Le cas échéant, l'absence de pyrogènes doit être contrôlée. Toutes les solutions, en particulier les préparations injectables de grands volumes, doivent être filtrées sur membrane, si possible immédiatement avant la répartition.

53. Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée lors de fabrications aseptiques doivent être stérilisés et introduits dans la zone par des stérilisateur à double porte, scellés dans le mur, ou selon un autre système n'y introduisant pas plus de contaminants. Les gaz non combustibles doivent passer au travers d'un filtre antimicrobien.

54. L'efficacité de toute nouvelle procédure doit être validée et la validation vérifiée à intervalles déterminés sur la base des résultats antérieurs ou lors de toute modification importante du procédé ou du matériel.

Stérilisation

55. Toutes les méthodes de stérilisation doivent être validées. Une attention particulière doit être portée aux méthodes de stérilisation non décrites dans l'édition en vigueur de la pharmacopée européenne, ou lorsque la méthode est appliquée à d'autres milieux que de simples solutions aqueuses ou huileuses. Lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix.

Dans tous les cas, le procédé de stérilisation doit être conforme aux autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

56. Avant d'adopter une méthode de stérilisation, il faut démontrer, le cas échéant au moyen de mesures physiques et d'indicateurs biologiques, qu'elle convient au produit et qu'elle est capable de réaliser les conditions nécessaires à la stérilisation pour tous les types de charge à traiter. La validité de la méthode doit être contrôlée à intervalles déterminés, au moins annuellement, et après chaque modification importante apportée au matériel. Les résultats doivent être consignés.

57. Pour qu'une stérilisation soit correcte, la totalité des produits doit être soumise au traitement requis. La conception du procédé doit garantir une bonne exposition au traitement.

58. Des schémas des chargements validés doivent être établis pour chaque méthode de stérilisation.

59. Les indicateurs biologiques ne doivent être considérés que comme un moyen supplémentaire de contrôler la stérilisation. Ils doivent être stockés et utilisés conformément aux instructions du fabricant ; leur qualité doit être vérifiée par la méthode des contrôles positifs. S'il en est fait usage, il convient de prendre toutes les précautions en vue d'éviter qu'ils soient à l'origine de contaminations microbiennes.

60. La distinction entre les produits déjà stérilisés et ceux qui doivent l'être doit être évidente. Chaque panier, chariot ou autre dispositif de transport de produits ou d'accessoires doit être étiqueté de façon claire et porter le nom du produit, son numéro de lot et l'indication de sa stérilisation ou non. Des indicateurs comme les bandes pour autoclave peuvent s'utiliser, le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot) a été ou non soumis à un processus de stérilisation, mais ils ne garantissent pas la stérilité.

61. Les résultats de chaque cycle de stérilisation doivent pouvoir être consultés. Ils doivent être approuvés dans le cadre de la procédure de libération des lots.

Stérilisation par la chaleur

62. Chaque cycle de stérilisation par la chaleur doit être enregistré sur un diagramme indiquant le temps et la température sur une échelle suffisamment grande ou par tout autre dispositif suffisamment juste et précis. La position des sondes permettant l'enregistrement et le contrôle de la température doit être déterminée au cours de la validation. La température doit de préférence être contrôlée grâce à une seconde sonde de température indépendante située au même endroit.

63. Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent aussi être utilisés mais ne peuvent pas remplacer les contrôles physiques.

64. Il faut prévoir un temps de chauffage suffisant pour que la totalité de la charge atteigne la température requise avant de commencer à mesurer le temps de stérilisation. Ce temps doit être déterminé pour chaque type de charge à stériliser.

65. Après la phase de température élevée d'un cycle de stérilisation par la chaleur, il convient de prendre des précautions pour éviter la contamination de la charge stérilisée au cours du refroidissement. Tout fluide ou gaz de refroidissement doit être stérile, sauf s'il peut être démontré que tout récipient non étanche sera refusé.

Chaleur humide

66. La température et la pression doivent toutes deux être utilisées pour contrôler le processus. L'appareil de régulation doit normalement être indépendant de l'appareil de contrôle et d'enregistrement. Les systèmes de régulation et de contrôle automatiques doivent être validés pour garantir le respect des exigences liées aux étapes critiques du processus. Les défaillances du système ou du cycle de stérilisation doivent être enregistrées par le système et contrôlées par l'opérateur. La lecture des indicateurs de température indépendants doit être comparée en routine à celle de l'enregistreur durant le cycle de stérilisation. Pour les stérilisateur munis d'une évacuation dans le bas de la chambre, il peut aussi s'avérer nécessaire d'enregistrer la température à cet endroit, tout au long du cycle de stérilisation. La chambre doit subir régulièrement des tests d'étanchéité lorsque le cycle comprend une phase de dépression.

67. Les produits à stériliser, à l'exception des récipients scellés, doivent être emballés dans un matériau qui permet la sortie de l'air et la pénétration de la vapeur, mais qui protège de la recontamination après stérilisation. Toute la charge doit être en contact avec l'eau ou la vapeur saturée, pendant le temps nécessaire et à la température requise.

68. La vapeur utilisée pour la stérilisation doit être de qualité convenable et ne doit pas contenir d'additifs en quantité telle qu'ils exposeraient le produit ou le matériel à un risque de contamination.

Chaleur sèche

69. Le four doit comporter une circulation d'air dans la chambre et pouvoir maintenir une surpression pour empêcher la pénétration d'air non stérile ; l'air admis en entrée doit passer sur un filtre HEPA. Lorsque la méthode doit permettre la destruction des pyrogènes, la validation peut exiger l'utilisation d'endotoxines.

Stérilisation par irradiation

70. La stérilisation par irradiation s'utilise principalement pour la stérilisation de produits sensibles à la chaleur. De nombreux médicaments et certains articles de conditionnement sont sensibles aux radiations, de sorte que cette méthode n'est acceptable que si l'absence d'effet nuisible a été démontrée expérimentalement. Le rayonnement ultra-violet ne constitue pas normalement une méthode acceptable de stérilisation.

71. La dose d'irradiation doit être mesurée pendant le processus de stérilisation. Dans ce but, des dosimètres mesurant la dose réellement reçue par le produit lui-même, indépendamment de la dose d'irradiation, doivent être utilisés. Les dosimètres doivent être installés dans la charge en nombre suffisant, et suffisamment rapprochés, pour qu'il y ait toujours un dosimètre dans l'enceinte. Lorsque l'on utilise des dosimètres en plastique, ils doivent être employés dans les limites de leur validité. Les dosimètres doivent être lus peu de temps après leur exposition aux radiations.

72. Des indicateurs biologiques ne peuvent être utilisés que comme moyen de contrôle supplémentaire.

73. Les procédures de validation doivent montrer que les effets dus aux différences de densité des conditionnements ont été pris en considération.

74. Des procédures de manutention doivent permettre d'éviter les risques de substitution entre produits irradiés et non irradiés. Chaque conditionnement doit porter un indicateur radio-sensible qui montre s'il a été ou non soumis au traitement radioactif.

75. La dose totale d'irradiation doit être administrée en un temps prédéterminé.

Stérilisation à l'oxyde d'éthylène

76. Cette méthode ne doit être employée que lorsqu'aucune autre méthode n'est utilisable. Au cours de la validation, l'absence d'effets nuisibles sur le produit doit être démontrée et il doit être prouvé que

les conditions et le temps prévu pour la désorption permettent d'abaisser le taux de gaz résiduel et les produits de réaction jusqu'à des limites acceptables pour le type de produit ou de matériel considéré.

77. Le contact direct entre le gaz et les micro-organismes est essentiel : des précautions doivent être prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être inclus dans certaines substances telles que des protéines déshydratées ou des cristaux.

La quantité et la nature des articles de conditionnement peuvent influencer la stérilisation de façon significative.

78. Avant l'exposition au gaz, les produits doivent atteindre le degré d'humidité et la température requis par la méthode. Le temps nécessaire à cet équilibre doit tenir compte de l'exigence inverse de diminuer le temps avant stérilisation.

79. Chaque cycle de stérilisation doit être surveillé au moyen d'indicateurs biologiques appropriés, utilisés en nombre convenable et répartis à travers la charge. L'information ainsi obtenue doit faire partie du dossier de lot.

80. Les enregistrements des cycles de stérilisation doivent comporter la durée du cycle, la pression, la température, l'humidité et la concentration en gaz dans la chambre ainsi que la quantité totale de gaz utilisée. La pression et la température durant la totalité du cycle doivent être enregistrées sur un diagramme. Ces enregistrements doivent faire partie du dossier de lot.

81. Après la stérilisation, la charge doit être stockée d'une façon prédéterminée et dans un endroit ventilé, pour favoriser l'élimination du gaz résiduel et des produits de réaction jusqu'au niveau requis. Ce processus doit être validé.

Filtration des médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final

82. La filtration seule ne devrait pas être utilisée lorsqu'il est possible d'effectuer une stérilisation dans le récipient final. Parmi les méthodes actuellement disponibles, c'est la stérilisation à la chaleur humide qui doit être préférée. Si le produit ne peut pas être stérilisé dans son récipient final, les solutions ou liquides peuvent être filtrés sur un filtre stérile à pores de 0,22 micron (ou moins) ou sur un filtre possédant des propriétés de rétention microbienne équivalentes, le filtrat étant recueilli dans un récipient stérilisé. Ces filtres peuvent retenir les bactéries et les moisissures, mais pas tous les virus ni les mycoplasmes. Il convient d'envisager d'accroître l'efficacité de la filtration par un traitement ultérieur à la chaleur.

83. La filtration comporte plus de risques que les autres méthodes de stérilisation et une seconde filtration sur filtre antimicrobien stérile, immédiatement avant la répartition, peut être à conseiller. La filtration stérilisante finale doit être effectuée aussi près que possible du point de répartition.

84. La libération de fibres par les filtres doit être minimale.

85. L'intégrité des filtres stérilisés doit être contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après par une méthode appropriée telle que les tests de point de bulle, de diffusion ou de maintien en pression. La durée de filtration d'un volume connu de solution et la différence de pression entre l'entrée et la sortie du filtre doivent avoir été déterminées pendant la validation et toute divergence marquante durant le processus de fabrication notée et examinée. Les résultats de ces contrôles doivent être inscrits dans le dossier de lot.

L'intégrité des filtres events et des filtres à gaz situés en des points critiques doit être confirmée après usage. L'intégrité des autres filtres doit être confirmée à intervalles de temps appropriés.

86. Le même filtre ne doit pas être utilisé pendant plus d'une journée de travail sans que cette pratique n'ait été validée.

87. Le filtre ne doit pas altérer le produit, ni en adsorbant ses constituants, ni en libérant d'autres

substances.

Dernières étapes de la fabrication

88. Les récipients doivent être fermés selon des méthodes convenablement validées. Les récipients fermés par fusion, c'est-à-dire les ampoules de verre et de plastique, doivent être soumis à 100% à des essais démontrant leur intégrité. Des échantillons des autres récipients doivent être contrôlés selon des procédures appropriées destinées à vérifier leur intégrité.

89. Les récipients scellés sous vide doivent subir des essais pour montrer la permanence du vide après un temps convenable prédéterminé.

90. Après la répartition, les médicaments à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter toute contamination ou autres défauts. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions convenables et déterminées de lumière et de fond. Les opérateurs effectuant ce contrôle doivent subir des examens oculaires réguliers, avec leurs verres correcteurs s'ils en portent, et avoir droit à des pauses répétées. Lorsque l'on utilise d'autres méthodes de contrôle, le procédé doit être validé et le bon fonctionnement de l'appareillage doit être contrôlé régulièrement. Les résultats des contrôles doivent être consignés.

Contrôle de la qualité

91. L'essai de stérilité appliqué au produit fini doit être considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité. L'essai doit être validé pour le(s) produit(s) concerné(s).

92. Si une libération paramétrique a été autorisée, il convient de prêter une attention particulière à la validation et au contrôle de l'ensemble des étapes de fabrication.

93. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, mais ils doivent en particulier comporter des échantillons provenant de certaines parties du lot que l'on considère comme davantage à risques, par exemple :

a) pour les produits qui ont été remplis de façon aseptique, des échantillons doivent être prélevés parmi les récipients remplis au début et à la fin de l'opération, ainsi qu'après chaque interruption de travail importante ;

b) pour les produits qui ont été stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut envisager de prendre des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge.

(b) activité) CLASSE	AU REPOS EN ACTIVITE		Nombre maximal de morganismes par m3 (en		
	Nombre maximal autorisé de particules par m2				
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm	
A	3.500	0	3.500	0	< 1
B (a)	3.500	0	350.000	2.000	10
C (a)	350.000	2.000	3.500.000	20.000	100
D (a)	3.500.000	20.000	non défini (c)	non défini (c)	200

III - FABRICATION DE MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES A USAGE VETERINAIRE

Principe

La fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire présente plusieurs

caractéristiques qui doivent être prises en considération lors de l'élaboration et de l'évaluation du système d'assurance de la qualité. Etant donné le nombre des espèces animales et de leurs agents pathogènes, les médicaments fabriqués sont extrêmement variés, alors que le volume de fabrication est souvent faible. C'est pourquoi les fabrications ont souvent lieu "par campagne".

En outre, la nature du procédé de fabrication (étapes de culture, absence de stérilisation du produit fini, etc...) oblige à assurer aux produits une protection particulière contre les contaminations directes et les contaminations croisées.

L'environnement doit également être protégé, en particulier lorsque la fabrication comporte l'utilisation d'agents biologiques pathogènes ou exotiques.

Il convient enfin d'assurer au personnel une protection spécifique lorsque le procédé de fabrication nécessite l'utilisation d'agents pathogènes pour l'homme.

Ces facteurs, qui s'ajoutent à la variabilité intrinsèque des médicaments immunologiques et aux limites des essais de contrôle de la qualité, spécialement pour le contrôle du produit fini, confèrent un rôle primordial au système d'assurance de la qualité. On n'insistera jamais trop sur la nécessité de maîtriser tous les aspects des Bonnes Pratiques de Fabrication décrits ci-après ainsi que ceux qui figurent dans les règles générales de la présente annexe.

Il est particulièrement important que les données fournies par le contrôle des divers aspects des Bonnes Pratiques de Fabrication (équipement, locaux, produits, etc) soient rigoureusement évaluées et que des décisions éclairées soient prises et consignées.

Personnel

1. Tout le personnel (y compris le personnel chargé du nettoyage et de l'entretien) employé dans des zones où sont fabriqués des produits immunologiques doit recevoir une formation en matière d'hygiène et de microbiologie et toutes les informations pertinentes dans ces domaines. Il convient également de lui assurer une formation complémentaire portant spécifiquement sur les produits avec lesquels il travaille.

2. Le personnel responsable doit recevoir, sans préjudice de la qualification requise pour occuper les postes clés (voir également chapitre 2, points 2.3. à 2.7.), une formation en règle dans certains ou la totalité des domaines suivants :

- bactériologie,
- biologie,
- biométrie,
- chimie,
- immunologie,
- parasitologie,
- pharmacologie,
- virologie.

Il doit également avoir les connaissances appropriées quant aux mesures de protection de l'environnement.

3. Le personnel doit être protégé contre les risques d'infection par les agents biologiques utilisés pour la production. Lorsque des agents biologiques connus pour être pathogènes chez l'homme sont utilisés, il convient de prendre des mesures appropriées pour éviter toute contamination du personnel par ces agents ou par des animaux d'expérimentation. Le personnel doit être soumis à un examen médical périodique et, le cas échéant, être vacciné.

4. Il convient de prendre des dispositions appropriées pour éviter que des agents biologiques ne soient répandus hors des locaux par le personnel leur servant de porteur. En fonction du type d'agent biologique, ces dispositions peuvent comporter un changement complet de vêtements et l'obligation

de se doucher avant de quitter la zone de production.

5. Pour les produits immunologiques, les risques de contamination et de contamination croisée par le personnel sont particulièrement importants.

Les contaminations par le personnel doivent être évitées par des dispositions et des procédures qui garantissent l'utilisation de vêtements de protection appropriés tout au long de la production.

Les contaminations croisées par le personnel de production doivent être évitées par des dispositions et des procédures garantissant que le personnel ne passe pas d'une zone à une autre sans avoir pris les mesures appropriées pour écarter tout risque de contamination. Au cours d'une journée de travail, les membres du personnel ne doivent pas se déplacer d'une zone où ils peuvent avoir été exposés à des micro-organismes vivants ou à des animaux, à une zone où d'autres produits ou organismes sont ou ont été manipulés.

Dans les cas où cela s'avère inévitable, le personnel participant à ce type de production doit respecter certaines mesures de décontamination clairement définies, comme changer de vêtements et de chaussures et, si nécessaire, se doucher.

Ne constitue pas un risque de contamination croisée, le personnel pénétrant dans une zone de confinement pour contrôler les cultures en récipients scellés dont la surface est décontaminée, si les organismes n'ont pas été manipulés en circuit ouvert au cours des douze dernières heures, à moins que ces organismes ne soient qualifiés d'exotiques.

Locaux

6. Les locaux doivent être conçus de manière à contrôler à la fois les risques encourus par le produit et par l'environnement. Cet objectif peut être réalisé grâce à l'utilisation de locaux de confinement, de zones d'atmosphère contrôlée, de zones de confinement d'atmosphère contrôlée ou de zones contrôlées.

7. Les agents biologiques vivants doivent être manipulés dans des zones de confinement. Le degré de confinement doit être adapté à la pathogénicité du micro-organisme et au fait qu'il entre ou non dans la classification des agents exotiques.

8. Les agents biologiques inactivés, de même que les cellules non infectées isolées d'organismes multi-cellulaires et, dans certains cas, les milieux stérilisés par filtration, doivent être manipulés dans des zones d'atmosphère contrôlée.

9. Les opérations en circuit ouvert et qui font intervenir des produits ou des composants qui ne seront plus stérilisés ultérieurement doivent être effectuées à un poste de travail placé sous flux d'air laminaire (classe A) ce dernier étant lui-même dans une zone de classe B.

10. Si d'autres opérations, au cours desquelles des agents biologiques vivants sont manipulés (contrôle de la qualité, service de recherche et de développement, activités de diagnostic, etc), doivent être effectuées dans le bâtiment où a lieu la production, il convient de prendre les mesures de confinement et d'isolement appropriées.

Le degré de confinement doit être en corrélation avec la pathogénicité de l'agent biologique et avec le fait qu'il a ou non été classé parmi les agents exotiques. Dès lors que des activités concernant le diagnostic sont réalisées, il existe un risque d'introduction d'organismes fortement pathogènes. C'est pourquoi le degré de confinement doit être capable de maîtriser tous les risques de ce genre.

Des conditions de confinement peuvent également être requises si des manipulations d'agents biologiques vivants ont lieu à proximité immédiate des bâtiments utilisés pour la production.

11. Les locaux de confinement doivent être faciles à désinfecter et posséder les caractéristiques suivantes :

- a) une absence de sortie d'air directe vers l'extérieur ;
- b) des locaux en dépression par rapport aux locaux voisins.

Le traitement de l'air de ces locaux doit être indépendant et dans la mesure du possible sans recyclage de l'air dans la zone.

L'air de ces locaux doit être aspiré et rejeté au travers de filtres HEPA. Lorsque l'air est remis en circulation dans la même zone, il doit subir une filtration supplémentaire à l'aide de filtres HEPA. Cette condition est normalement remplie en faisant passer l'air remis en circulation par les filtres HEPA de la zone. Lorsque l'air est recyclé d'une zone à une autre, il doit passer par deux filtres HEPA.

L'intégrité des filtres doit être contrôlée en permanence et en cas de défaillance, des mesures appropriées doivent être prévues pour évacuer en toute sécurité l'air extrait ;

- c) l'air provenant des zones de fabrication où sont manipulés des organismes exotiques doit être filtré à l'aide de deux filtres HEPA montés en série. L'air provenant des zones de production ne doit pas être remis en circulation ;

- d) des systèmes destinés à recueillir :

- les effluents liquides, y compris les liquides de condensation contaminés provenant des stérilisateurs, des biogénérateurs, etc ;
- les déchets solides, y compris les carcasses d'animaux.

Les déchets doivent être, selon les cas, désinfectés, stérilisés ou incinérés. Les filtres contaminés doivent être éliminés selon une méthode ne présentant pas de danger ;

- e) des vestiaires conçus et utilisés comme des sas, équipés le cas échéant de lavabos et de douches. Le gradient de pression de l'air doit être tel qu'il n'y ait aucune circulation d'air entre la zone de travail et l'environnement extérieur, ni aucun risque de contamination des vêtements portés hors de la zone ;

- f) un système de sas destiné au passage du matériel, aménagé de manière à éviter toute circulation d'air contaminé entre la zone de travail et l'environnement extérieur et tout risque de contamination du matériel dans le sas. La taille du sas doit permettre une décontamination de surface correcte du matériel qui le traverse. Il convient de prendre en considération l'installation d'une minuterie sur le système de fermeture des portes des sas afin que le matériel y reste pendant un temps suffisant pour que la décontamination soit efficace ;

- g) un autoclave à double porte, " en barrière ", afin d'en retirer les déchets en toute sécurité et d'introduire les articles stériles.

12. Les dispositifs de passage du matériel et les vestiaires doivent être équipés de mécanismes de fermeture ou d'autres systèmes appropriés qui empêchent que plusieurs portes soient ouvertes en même temps.

Les vestiaires doivent recevoir de l'air filtré répondant aux mêmes normes que l'air de la zone de travail et être équipés d'un système d'aspiration qui produise une circulation d'air appropriée, indépendante de celle de la zone de travail.

En règle générale les sas destinés au matériel doivent être ventilés de la même façon, mais des sas non ventilés ou équipés seulement d'admission d'air peuvent néanmoins être admis.

13. Les opérations de production, telles que l'entretien des cellules, la préparation des milieux, la culture de virus, etc, susceptibles d'être une source de contamination doivent être effectuées dans des zones séparées. Les animaux et les produits d'origine animale doivent être manipulés avec des précautions appropriées.

14. Les zones de production où sont manipulés des agents biologiques particulièrement résistants à la désinfection (par exemple les bactéries sporulées) doivent être indépendantes et exclusivement consacrées à cette activité jusqu'à ce que les agents biologiques aient été inactivés.

15. A l'exception des opérations de mélange et de répartition consécutive, il convient de ne manipuler qu'un agent biologique à la fois dans une zone.

16. Les zones de production doivent être conçues de manière à permettre la désinfection entre les campagnes à l'aide de méthodes validées.

17. La production d'agents biologiques peut avoir lieu dans des zones contrôlées à condition d'être effectuée à l'intérieur d'un dispositif entièrement fermé et stérilisé par la chaleur. Tous les raccords doivent également être stérilisés par la chaleur après avoir été mis en place et avant d'être démontés. A condition qu'ils soient peu nombreux, qu'une technique aseptique appropriée soit utilisée et qu'il n'y ait pas de risque de fuite, les raccords peuvent être réalisés sous flux d'air laminaire.

Les paramètres utilisés pour la stérilisation précédant le démontage des raccords doivent être validés pour les organismes utilisés.

Différents produits peuvent être placés dans différents biogénérateurs installés dans la même zone, à condition que toutes les précautions soient prises afin éviter les contaminations croisées. Toutefois, les organismes qui font généralement l'objet d'exigences particulières en matière de confinement doivent être placés dans des zones réservées.

18. Les animaleries où sont placés les animaux destinés à la production, ou utilisés pour celle-ci, doivent être soumises aux dispositions prévues pour les zones de confinement ou les zones d'atmosphère contrôlée et séparées des autres animaleries.

Les animaleries où sont placés les animaux utilisés pour le contrôle de la qualité à l'aide d'un agent biologique pathogène doivent répondre aux conditions de confinement appropriées.

19. L'accès aux zones de fabrication doit être réservé au personnel autorisé. Des procédures écrites claires et concises doivent être affichées d'une manière évidente.

20. La documentation relative aux locaux doit être facilement accessible et présentée dans un " dossier de référence du site ".

Le terrain et les bâtiments où ont lieu la fabrication doivent être décrits d'une manière suffisamment détaillée (à l'aide de plans et d'explications écrites) pour que la désignation et les conditions d'utilisation de toutes les pièces soient correctement spécifiées ainsi que les agents biologiques qui y sont manipulés. La circulation des personnes et des produits doit également être clairement indiquée.

Les espèces animales installées dans les différentes animaleries doivent être identifiées.

Les activités effectuées sur les terrains voisins du site doivent également être connues et mentionnées.

Les plans des locaux des zones de confinement et des zones d'atmosphère contrôlée doivent contenir une description du système de ventilation mentionnant les arrivées et les sorties, les filtres et leurs spécifications, le nombre de renouvellements d'air par heure et les gradients de pression. Il convient de préciser les gradients de pression contrôlés par un indicateur de pression.

Matériel

21. Le matériel utilisé doit être conçu et réalisé de manière à répondre aux exigences particulières relatives à la fabrication de chaque produit.

Avant d'être mis en service, le matériel doit être qualifié et validé. Il doit ensuite être entretenu et validé régulièrement.

22. Le matériel doit, le cas échéant, assurer un confinement primaire satisfaisant de l'agent biologique.

Le matériel doit, le cas échéant, être conçu et réalisé de manière à pouvoir être soit décontaminé soit stérilisé d'une manière facile et efficace.

23. Le matériel clos, utilisé pour assurer un confinement primaire de l'agent biologique, doit être conçu et réalisé de manière à éviter toute fuite et la formation de gouttelettes et d'aérosols.

Les entrées et les sorties de gaz doivent être protégées pour assurer un confinement approprié, par exemple en utilisant des filtres hydrophobes stérilisants.

L'introduction et le retrait de substances doivent avoir lieu à l'aide d'un système fermé stérilisable ou sous un flux d'air laminaire approprié.

24. Le matériel doit, si nécessaire, être stérilisé d'une manière appropriée avant l'emploi, de préférence à l'aide de vapeur sèche pressurisée. Si la nature du matériel empêche d'utiliser une méthode de stérilisation à la vapeur, d'autres méthodes peuvent être acceptables. Il est important de ne négliger aucun élément de matériel isolé, comme les centrifugeuses de paillasse et les bains-marie.

Le matériel utilisé pour des étapes de purification, de séparation ou de concentration doit être stérilisé ou désinfecté, au moins entre différents produits. Il convient d'étudier les conséquences des méthodes de stérilisation sur le fonctionnement du matériel dans le but de déterminer la durée de vie de ce dernier.

Toutes les procédures de stérilisation doivent être validées.

25. Le matériel doit être conçu de manière à éviter tout mélange entre les différents organismes et produits. Les canalisations, les vannes et les filtres doivent être identifiés selon leur fonction.

Les récipients infectés et non infectés, de même que d'une manière générale les différents organismes et cellules, doivent être placés dans des incubateurs différents. L'usage du même incubateur pour différents types de cellules ou d'organismes ne se conçoit qu'en présence de mesures adéquates de fermeture, de décontamination de surface et de ségrégation des récipients. Les récipients de culture doivent être étiquetés individuellement. Le nettoyage et la désinfection de ces objets peuvent présenter des difficultés particulières et doivent faire l'objet d'une attention spéciale.

Le matériel destiné au stockage d'agents ou de produits biologiques doit être conçu ou utilisé de manière à éviter toute possibilité de mélange. Tous les articles stockés doivent être étiquetés d'une manière claire et sans ambiguïté et placés dans des récipients étanches. Les articles comme les lots de semences, de cellules et d'organismes doivent être stockés dans des appareils spécifiques.

26. Certains appareils doivent être équipés de systèmes d'enregistrement et si nécessaire d'alarme, comme par exemple les étuves, incubateurs, etc.

Il convient de mettre en place un système d'entretien préventif accompagné d'une analyse des variations des données enregistrées, dans le but d'éviter les pannes.

27. Le chargement des lyophilisateurs doit être effectué dans une zone de confinement d'atmosphère contrôlée appropriée.

L'environnement immédiat des lyophilisateurs est contaminé lors de leur déchargement. C'est pour

cette raison que la pièce d'atmosphère contrôlée où se trouve un lyophilisateur à porte unique doit être décontaminée avant d'y introduire un nouveau lot de fabrication, à moins que ce dernier ne contienne le même organisme. Les lyophilisateurs à deux portes doivent être stérilisés après chaque cycle, à moins qu'ils ne s'ouvrent dans une zone d'atmosphère contrôlée.

Les lyophilisateurs doivent être stérilisés conformément au point 24. En cas de fabrication "par campagne", ils doivent, au moins, être stérilisés après chaque campagne.

Animaux et animaleries

28. Les animaleries, les soins et la quarantaine applicables aux animaux doivent répondre aux exigences générales de la réglementation nationale sur l'expérimentation animale.

29. Les animaleries doivent être séparées des autres aires de production et être conçues de manière appropriée.

30. L'état de santé des animaux utilisés pour la production doit être défini, contrôlé et consigné. Certains animaux doivent être traités conformément aux instructions données dans les monographies spécifiques (par exemple les animaux exempts d'organismes pathogènes spécifiques).

31. Les animaux, les agents biologiques et les essais effectués doivent faire l'objet d'un système d'identification dans le but d'éviter tout risque de confusion et de contrôler les risques éventuels.

Désinfection - Elimination des déchets

32. La désinfection et l'élimination des déchets et des effluents peuvent revêtir une importance particulière lors de la fabrication de produits biologiques. C'est pourquoi il convient d'être extrêmement vigilant en ce qui concerne les procédures et le matériel destinés à éviter toute contamination de l'environnement ainsi que lors de leur validation ou de leur qualification.

Production

33. Etant donné l'importante variété des produits, le nombre d'étapes que comporte souvent la fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire et la nature des processus biologiques concernés, il convient de respecter extrêmement soigneusement les procédures opérationnelles validées et les contrôles en cours de fabrication et de maintenir toutes les étapes de la production sous une surveillance constante.

Il convient, en outre, d'accorder une attention particulière aux matières premières, aux milieux et aux conditions d'utilisation des systèmes de lot de semence.

Matières premières

34. Des spécifications écrites doivent préciser clairement les caractéristiques appropriées des matières premières. Ces spécifications doivent contenir tous les détails concernant le fournisseur, la méthode de fabrication, l'origine géographique et l'espèce animale dont proviennent les matières premières ainsi que les contrôles auxquels doivent être soumises les matières premières. Les contrôles microbiologiques sont particulièrement importants.

35. Les résultats des contrôles effectués sur les matières premières doivent être conformes aux spécifications. Si les analyses sont longues (par exemple, dans le cas des œufs de poules exempts d'organismes pathogènes spécifiques), il peut s'avérer nécessaire de traiter les matières premières avant de disposer des résultats de ces contrôles. Dans ce cas, le produit fini n'est libéré qu'à condition que les contrôles effectués sur les matières premières donnent des résultats satisfaisants.

36. Lors du choix d'une matière première, le système d'assurance de la qualité du fournisseur doit faire l'objet d'une attention particulière. Ce système d'Assurance Qualité détermine également la nature et l'importance des analyses requises pour le contrôle de la qualité.

37. Pour la stérilisation des matières premières, la préférence doit être donnée si possible à une méthode de traitement par la chaleur. D'autres méthodes validées, comme l'irradiation peuvent, le cas échéant, être utilisées.

Milieux

38. L'aptitude d'un milieu à permettre la croissance désirée doit être validée à l'avance d'une manière appropriée.

39. Les milieux doivent, de préférence, être stérilisés sur place ou "en ligne". La méthode utilisée consiste sauf impossibilité en un traitement par la chaleur. Les gaz, les milieux, les acides, les bases, les agents anti-mousse et les autres produits introduits dans les biogénérateurs stériles doivent eux-mêmes être stériles.

Système de lots de semence et de banques de cellules

40. Afin d'éviter la dérive de certaines propriétés à la suite de la multiplication des sous-cultures ou après un grand nombre de générations, la production des médicaments immunologiques à usage vétérinaire à partir de cultures de micro-organismes, de cellules ou de tissus, ou par propagation dans des embryons ou des animaux doit reposer sur un système de lots de semence ou de banques de cellules.

41. Le nombre de générations (doublements, passages) qui sépare le lot de semence ou la banque de cellules du produit fini doit être conforme au dossier d'autorisation de mise sur le marché.

42. Les lots de semence et les banques de cellules doivent être caractérisés d'une manière adéquate et la présence d'agents contaminants doit être recherchée. Des critères d'acceptation sont établis pour les nouveaux lots de semence. Les lots de semence et les banques de cellules sont constitués, stockés et utilisés de manière à minimiser les risques de contamination et d'altération. Aucun autre matériel vivant ou infectieux (comme des virus ou des lignées cellulaires) ne doit être manipulé simultanément dans la même zone ou par la même personne au cours de la constitution du lot de semence ou de la banque de cellules.

43. La constitution du lot de semence ou de la banque de cellules doit être effectuée dans un environnement approprié dans le but de protéger le lot de semence ou la banque de cellules et, si possible, le personnel qui le (la) manipule ainsi que l'environnement extérieur.

44. L'origine, la forme et les conditions de stockage du matériel de semence doivent faire l'objet d'une description complète. Il convient de prouver la stabilité et la reprise d'activité des semences et des cellules. Les récipients de stockage doivent être hermétiquement fermés, étiquetés d'une manière claire et stockés à une température appropriée.

Les conditions de stockage doivent être contrôlées d'une manière appropriée. Un inventaire qui tient compte de chaque récipient doit être conservé.

45. Seul le personnel autorisé doit pouvoir manipuler les produits et ces manipulations doivent être effectuées sous le contrôle d'une personne responsable.

Les différents lots de semence ou les banques de cellules sont stockés de manière à éviter les confusions ou les contaminations croisées. Il est souhaitable de diviser les lots de semence et les banques de cellules en plusieurs parties, lesquelles sont stockées dans différents endroits dans le but de réduire le risque de perte totale.

Principes opérationnels

46. Il faut éviter ou limiter la formation de gouttelettes et de mousse au cours des procédés de fabrication. Les opérations de centrifugation et de mélange susceptibles de provoquer la formation de gouttelettes doivent être effectuées dans des zones confinées ou dans des zones confinées à

atmosphère contrôlée, afin d'éviter tout transfert d'organismes vivants.

47. Lorsqu'un produit est renversé accidentellement, il y a lieu de prendre des mesures rapides et qui garantissent la sécurité, en particulier lorsqu'il s'agit d'organismes vivants. Il convient de disposer de mesures de décontamination validées pour chaque organisme. Lorsqu'il s'agit de différentes souches d'une seule espèce bactérienne ou de virus très proches, le procédé peut n'avoir été validé que vis-à-vis d'une de ces souches ou d'un de ces virus, à moins qu'il y ait des raisons de penser que leur résistance aux procédés ou produits utilisés soit vraiment différente.

48. Les opérations qui comportent le transfert de substances telles que des milieux stériles, des cultures ou un produit doivent, si possible, être effectuées à l'intérieur de systèmes fermés pré-stérilisés. Si ce n'est pas possible, ces opérations doivent être effectuées à des postes de travail sous flux d'air laminaire.

49. L'addition de milieux ou de cultures dans les biogénérateurs, ou dans d'autres récipients, doit s'effectuer dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'éviter toute contamination. Avant d'ajouter les cultures, il faut s'assurer que les récipients sont correctement raccordés.

50. Le cas échéant, par exemple lorsque deux fermenteurs ou plus sont dans la même zone, les orifices des récipients destinés à l'addition de substances ou au prélèvement d'échantillons doivent être stérilisés, de préférence par la vapeur. Les systèmes et dispositifs de raccordement doivent être stérilisés après leur mise en place, avant la circulation des produits et à nouveau avant d'être déconnectés.

51. Le matériel, la verrerie, les surfaces externes des récipients qui contiennent le produit et les autres articles de ce genre, doivent être désinfectés selon une méthode validée avant de sortir d'une zone de confinement (voir point 47).

La documentation se rapportant à un lot peut poser un problème particulier. Seuls les documents absolument nécessaires à la conduite des opérations dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication doivent être introduits dans la zone ou la quitter.

S'il apparaît qu'ils ont été contaminés par renversement d'un produit ou par aérosol, ou encore s'il s'agit d'organismes exotiques, les documents doivent être désinfectés systématiquement de façon appropriée lors de leur passage par un sas. Les données peuvent aussi être transférées à l'extérieur de la zone par télécopie.

52. Les déchets solides et liquides, comme les débris qui restent après la récolte des oeufs, les flacons de culture à usage unique, les cultures et les agents biologiques indésirables, doivent être stérilisés ou désinfectés avant de sortir d'une zone de confinement. Toutefois, d'autres solutions comme l'usage de récipients scellés ou l'évacuation au moyen de tuyauteries peuvent se révéler utiles, pour le transfert et la stérilisation à l'extérieur de la zone de confinement.

53. Les articles et le matériel qui pénètrent dans une salle de production, y compris la documentation, doivent être soigneusement contrôlés afin de s'assurer qu'ils ont tous trait à cette production. Un bilan comparatif entre les articles et le matériel qui pénètrent dans une pièce et ceux qui en sortent doit être réalisé afin d'éviter leur accumulation dans la pièce.

54. Les articles et le matériel thermorésistants qui pénètrent dans une zone d'atmosphère contrôlée ou dans une zone de confinement d'atmosphère contrôlée doivent passer par un autoclave ou un four à double entrée.

Les articles et le matériel qui ne résistent pas à la chaleur doivent passer par un sas dont les portes sont munies d'un système de fermeture interactif, à l'intérieur duquel ils sont désinfectés. La stérilisation peut être effectuée ailleurs, à condition que les articles et le matériel soient recouverts d'un double emballage et qu'ils soient introduits par un sas avec les précautions appropriées.

55. Il convient de prendre des précautions visant à éviter toute contamination ou toute confusion au cours de l'incubation. Une procédure de nettoyage et de désinfection des étuves doit être mise en

place. Les récipients et les étuves doivent être étiquetés soigneusement et clairement.

56. A l'exception des opérations de mélange et de répartition consécutive (ou lors de l'utilisation de dispositifs de fabrication totalement fermés), il ne faut manipuler qu'un seul agent biologique vivant à l'intérieur d'une salle de production à un moment donné (cf. point 15). Les salles de production doivent être correctement désinfectées entre deux manipulations d'agents biologiques vivants différents.

57. Les produits doivent être inactivés par addition d'un agent inactivant suivie d'une agitation suffisante. Le mélange doit ensuite être transféré dans un second récipient stérile, sauf si la taille et la forme du récipient permettent de le retourner et de l'agiter facilement afin de mouiller toutes les surfaces intérieures avec le mélange final constitué par la culture et par l'agent inactivant.

58. Il ne faut pas ouvrir les récipients contenant un produit inactivé, ni en prélever un échantillon, dans des zones où se trouvent des agents biologiques vivants. Tout traitement ultérieur des produits inactivés doit avoir lieu dans des zones d'atmosphère contrôlée de classe A ou B ou dans une enceinte fermée réservée aux produits inactivés.

59. Il convient d'accorder une attention spéciale à la validation des méthodes de stérilisation, de désinfection, ainsi que d'élimination et d'inactivation des virus.

60. La répartition doit, si possible, être effectuée le plus rapidement possible après la production. Les récipients contenant le produit vrac avant répartition doivent être fermés hermétiquement, étiquetés d'une manière appropriée et stockés dans des conditions de température spécifiées.

61. Un système doit assurer l'intégrité et la fermeture des récipients après la répartition.

62. Les flacons qui contiennent les agents biologiques vivants doivent être fermés de manière à éviter la contamination par d'autres produits ou la fuite d'agents biologiques dans d'autres zones ou dans le milieu extérieur.

63. Il peut, pour diverses raisons, s'écouler un certain temps entre la répartition des produits immunologiques et les opérations d'étiquetage et de conditionnement. Des procédures doivent être établies afin d'éviter toute confusion et d'assurer des conditions de stockage satisfaisantes pour les produits étiquetés et non étiquetés. Il faut accorder une attention spéciale au stockage des produits thermosensibles et photosensibles. Les températures et conditions de stockage doivent être précisées.

64. Le rendement de la production doit être comparé, à chaque étape, avec le rendement attendu selon le procédé utilisé. Toute différence significative doit faire l'objet d'une investigation.

Contrôle de la qualité

65. Les contrôles effectués en cours de fabrication jouent un rôle particulièrement important pour garantir l'uniformité de la qualité des médicaments immunologiques. Ces contrôles qui sont fondamentaux pour la qualité (par exemple l'inactivation virale) mais ne peuvent être effectués sur le produit fini, doivent intervenir à un stade approprié de la production.

66. Il est parfois nécessaire de conserver des échantillons de produits intermédiaires en quantité suffisante et dans des conditions de stockage appropriées pour pouvoir recommencer ou confirmer un contrôle de lot.

67. Une surveillance continue des données au cours d'un procédé de production, par exemple la surveillance des paramètres physiques au cours de la fermentation, peut être exigée.

68. La culture continue de produits biologiques est une pratique courante et il convient d'accorder une attention particulière aux exigences de ce type de méthode de production en termes de contrôle de la qualité.

IV - FABRICATION DE MEDICAMENTS A USAGE VETERINAIRE AUTRES QUE LES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES

- Liquides, crèmes, pommades ;
- Prémélanges médicamenteux ;
- Ectoparasitiques ;
- Médicaments à base de pénicilline.

Note : Ce chapitre s'applique à tous les médicaments vétérinaires visés à l'article Premier de la Loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire à l'exception des médicaments immunologiques à usage vétérinaire qui font l'objet du III des lignes directrices particulières.

A - FABRICATION DES LIQUIDES, CREMES ET POMMADES

Principe

Au cours de leur fabrication, les liquides, crèmes et pommades peuvent s'avérer particulièrement vulnérables aux diverses contaminations, notamment celles d'origine microbienne. Par conséquent, des mesures particulières doivent être prises pour éviter tout type de contamination.

Locaux et matériel

1. L'utilisation de systèmes fermés pour la fabrication et le transfert est recommandée en vue de protéger le produit contre les contaminations. Les locaux de production doivent être conçus pour éviter la contamination des produits ou des récipients propres non fermés exposés à l'air. Dans ce cas, ils doivent être ventilés efficacement avec de l'air filtré.
2. Les réservoirs, les récipients, les canalisations et les pompes doivent être conçus et installés de sorte qu'ils puissent être facilement nettoyés et, si nécessaire, désinfectés. En particulier, le matériel doit être conçu de façon à comprendre un minimum de bras morts et d'emplacements où des résidus peuvent s'accumuler et contribuer à la prolifération microbienne.
3. L'utilisation de matériel en verre doit être évitée partout où cela est possible. L'acier inoxydable de qualité supérieure est souvent le matériau de choix pour les pièces destinées à entrer en contact avec les produits.

Production

4. La qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée pour la production doit être précisée et contrôlée. Il faut éviter, grâce à l'entretien des systèmes d'alimentation en eau, tout risque de prolifération microbienne. Après toute désinfection chimique de ces systèmes, il convient de suivre une procédure de rinçage validée afin de garantir l'élimination de tout agent désinfectant.
5. La qualité des matières premières livrées en vrac dans des citernes doit être contrôlée avant leur transfert vers des réservoirs de stockage en vrac.
6. Lorsque des matières premières sont acheminées par des conduites, il faut vérifier qu'elles sont effectivement livrées à leur lieu de destination.
7. Les matériaux susceptibles de libérer des fibres ou d'autres contaminants (comme le carton ou les palettes en bois) ne doivent pas pénétrer dans les zones où les produits ou les récipients propres sont exposés à l'air.
8. Il faut veiller à conserver l'homogénéité des mélanges, des suspensions, etc. au cours de la répartition. Les procédés de mélange et de répartition doivent être validés. Il faut être particulièrement vigilant au début d'un processus de répartition, après chaque interruption et à la fin du processus afin

de garantir le maintien de l'homogénéité.

9. Lorsque le produit fini n'est pas emballé immédiatement, la période maximale de stockage et les conditions de stockage doivent être spécifiées et respectées.

B - FABRICATION DE PREMELANGES MEDICAMENTEUX

Dans le cadre de cette section, on entend, aux termes de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire :

- aliment médicamenteux, tout médicament vétérinaire, constitué à partir d'un mélange d'aliments et de prémélange médicamenteux présenté pour être administré à des animaux sans transformation, dans un but thérapeutique curatif, préventif ;
- prémélange médicamenteux, tout médicament à usage vétérinaire préparé à l'avance et exclusivement destiné à la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux.

1. La fabrication de prémélanges médicamenteux nécessite l'emploi de grandes quantités de produits végétaux susceptibles d'attirer des insectes et des rongeurs. Les locaux doivent être conçus, équipés et réalisés de manière à réduire ce risque au maximum (cf point 3.4. dispositions générales) et ils doivent également faire l'objet d'un programme de lutte antiparasitaire régulière.

2. Etant donné l'importance du volume de poussière libéré au cours de la production du produit en vrac utilisé pour les préparations, il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et pour faciliter le nettoyage (point 3.14 des dispositions générales), par exemple en installant, dans la mesure du possible, des systèmes de transport hermétiques et d'extraction de poussière. L'installation de tels systèmes ne dispense cependant pas du nettoyage régulier des zones de production.

3. les fabrications doivent être menées de façon à garantir l'uniformité de la qualité d'un lot à l'autre notamment lorsque les phases du procédé de fabrication sont susceptibles d'altérer de façon significative la stabilité du ou des principes actifs.

4. Il convient de fabriquer les prémélanges dans des zones spécifiques qui, dans la mesure du possible, sont indépendantes des zones de fabrication d'autres médicaments. Si ce n'est pas le cas, les locaux de fabrication des prémélanges seront entourés d'une zone tampon servant à les isoler des autres zones de fabrication en vue de réduire le risque de contamination.

C - FABRICATION DES ECTOPARASITICIDES

1. Par dérogation au point 3.6. des dispositions générales, la production et le conditionnement primaire des ectoparasitiques à usage vétérinaire destinés à une application externe, sont autorisés par campagne et dans une zone spéciale réservée aux pesticides. En revanche, la production d'autres catégories de médicaments à usage vétérinaire ne doit pas s'effectuer dans des zones de ce type.

2. Il convient d'employer des procédures de nettoyage adéquates et validées afin d'éviter les contaminations croisées, et de prendre des mesures qui garantissent la sécurité du stockage des médicaments à usage vétérinaire conformément aux dispositions prévues dans la présente annexe.

D - FABRICATION DE MEDICAMENTS VETERINAIRES CONTENANT DES SUBSTANCES SENSIBILISANTES OU TOXIQUES

1. L'utilisation de pénicillines en médecine vétérinaire ne comporte pas le même risque d'hypersensibilité que chez l'homme.

Par contre d'autres substances peuvent être sensibilisantes ou toxiques pour une ou plusieurs espèces animales.

Les exigences relatives à la fabrication de pénicillines dans des locaux autonomes (point 3.6. des

dispositions générales) peuvent, bien qu'il soit souhaitable de les respecter, être levées si les locaux sont exclusivement réservés à la fabrication de médicaments à usage vétérinaire. Il convient toutefois, de prendre toutes les mesures nécessaires afin d'éviter les contaminations croisées ainsi que tout risque pour la sécurité des opérateurs, conformément aux dispositions prévues par la présente annexe. Dans ce cas, les médicaments contenant des pénicillines doivent être fabriqués par campagne suivies d'une décontamination et d'un nettoyage adéquats et validés.

Pour les autres substances susceptibles d'être toxiques ou sensibilisantes pour une espèce donnée, il convient de mettre en place des mesures et des procédures validées afin d'éviter les contaminations croisées. Les mesures peuvent consister en l'utilisation de locaux séparés ou en fabrication par campagnes suivies d'une décontamination et d'un nettoyage adéquat et validé.

V - FABRICATION DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

Principe

Compte tenu de la nature souvent complexe et variable, du nombre et de la faible teneur en principes actifs définis de beaucoup de médicaments à base de plantes, le contrôle des matières premières, le stockage et le traitement de ces produits revêtent une importance toute particulière.

Locaux

Zones de stockage

1. Les plantes à l'état brut doivent être stockées dans des zones séparées. La zone de stockage doit être bien ventilée et disposer d'un équipement de protection contre la pénétration d'insectes ou d'autres animaux et spécialement les rongeurs. Des mesures efficaces doivent être prises pour limiter la prolifération d'espèces animales et de micro-organismes introduits avec les plantes à l'état brut et pour éviter les contaminations croisées. Les récipients doivent être disposés de telle sorte qu'ils permettent à l'air de circuler librement.
2. Il convient d'accorder une attention particulière à la propreté et au bon entretien des zones de stockage lorsqu'une grande quantité de poussière est produite.
3. Le stockage des plantes, extraits, teintures et autres produits peut réclamer des conditions particulières d'humidité, de température, et de protection contre la lumière. Ces conditions doivent être assurées et vérifiées.

Zones de production

4. En vue de faciliter le nettoyage et d'éviter une contamination croisée, des dispositions particulières telles que l'extraction d'air, l'utilisation de locaux spécifiques etc, doivent être prises en présence de dégagements de poussières dus à des opérations d'échantillonnage, de pesée, de mélange et de transformation des plantes non traitées.

Documentation

Spécifications pour les matières premières

5. Outre les données décrites dans les règles générales (chapitre 4, point 4.11.), les spécifications des plantes utilisées comme matières premières doivent comporter :

- le nom botanique (avec, le cas échéant, le nom de l'auteur de la classification, par exemple, Linné) ;
- les données sur la plante (pays ou région) et, le cas échéant, sur la culture, l'époque de la récolte, les méthodes de cueillette, les pesticides éventuellement utilisés, etc ;
- l'indication d'une utilisation totale ou partielle de la plante ;
- la description du système de séchage lorsque la plante est achetée sèche ;
- la description de la plante et ses caractéristiques macroscopiques et microscopiques ;
- les essais d'identification appropriés portant, le cas échéant, sur des composants actifs connus ou des marqueurs. Un spécimen authentique de référence doit être disponible en vue des essais

d'identification ;

- la méthode de dosage, le cas échéant des constituants qui ont une activité thérapeutique connue ou des marqueurs ;
- les méthodes appropriées pour la détermination d'une éventuelle contamination par les pesticides et les limites admises ;
- les essais visant à déterminer les contaminations fongique et microbienne, y compris les aflatoxines et les infestations parasitaires, et les limites admises ;
- les essais pour rechercher les métaux toxiques ainsi que les contaminants et les produits de falsification éventuels ;
- les essais de recherche de substances étrangères.

Tout traitement destiné à réduire la contamination fongique ou microbienne doit être documenté. Les spécifications comportant des données sur le traitement, les essais et les limites de résidus doivent être disponibles.

Instructions relatives au traitement

6. Les instructions relatives au traitement doivent décrire d'une part, les différentes opérations que subit la plante à l'état brut, comme par exemple le séchage, le concassage et le criblage, et indiquer d'autre part le temps et les températures de la phase de séchage et les méthodes utilisées pour le contrôle de la taille des fragments ou des particules. Elles doivent également contenir une description du tamisage de sécurité ou d'autres méthodes servant à éliminer les substances étrangères.

Pour la production de préparations à base de drogues végétales, les instructions doivent comporter des indications relatives au véhicule ou au solvant, à la durée et à la température d'extraction et une description de tous les stades de concentration et des méthodes utilisées (voir aussi la note explicative " Qualité des médicaments à base de plantes ", volume III de " La réglementation des médicaments dans la Communauté Européenne ").

Echantillonnage

7. Comme la plante à l'état brut est constituée d'un mélange de plantes individuelles et qu'elle présente par conséquent une certaine hétérogénéité, l'échantillonnage doit être réalisé avec un soin particulier par du personnel possédant les connaissances nécessaires. Chaque lot doit être identifié par les documents qui s'y rapportent.

Contrôle de la qualité

8. Les personnes responsables du contrôle de la qualité doivent être spécialisées dans le domaine des médicaments à base de plantes pour pouvoir procéder aux essais d'identification, reconnaître les cas d'altération, relever la présence de développements fongiques, repérer les infestations, déceler l'absence d'uniformité d'une livraison de plantes non traitées, etc.

9. L'identité et la qualité des médicaments à base de plantes et des produits finis doivent être contrôlées en conformité avec la note explicative " Qualité des médicaments à base de plantes " volume III de " La réglementation des médicaments dans la Communauté Européenne ").

VI - UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

Note : Le titulaire ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dont la fabrication comprend une opération d'irradiation doit se référer à la note explicative préparée par le Comité des spécialités pharmaceutiques sur l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments.

Introduction

L'utilisation de rayonnements ionisants au cours de la fabrication peut avoir diverses fins, notamment

la réduction de la contamination microbienne, la stérilisation des matières premières, des articles de conditionnement ou des médicaments.

Il existe deux types de procédés d'irradiation : irradiation gamma provenant d'une source radioactive et l'irradiation par faisceau électronique de haute énergie (rayon bêta) provenant d'un accélérateur.

Irradiation gamma : deux modes de traitement distincts peuvent être employés :

1°) Traitement par lots : le produit est disposé à des emplacements fixes autour de la source de rayonnement et ne peut être chargé ou déchargé tant que celle-ci est active.

2°) Traitement en continu : un système automatique achemine les produits dans la cellule d'irradiation, puis les fait passer devant la source de rayonnement active selon une trajectoire définie et à une vitesse appropriée avant de les entraîner hors de la cellule.

Irradiation par faisceau électronique : un convoyeur fait passer le produit devant un faisceau continu ou pulsé d'électrons d'énergie élevée (rayons bêta) qui irradie le produit sur son parcours dans un mouvement de va-et-vient.

Responsabilités

1. Le traitement par irradiation peut être exécuté par le fabricant pharmaceutique ou en sous-traitance par l'exploitant d'une installation d'irradiation.

Lorsque les établissements développant cette activité sont situés dans un Etat membre de l'Union Européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'espace économique européen, ils doivent l'un comme l'autre être titulaires d'une autorisation de fabrication appropriée.

2. Le fabricant " pharmaceutique " est responsable de la qualité du produit y compris de la réalisation de l'objectif de l'irradiation.

L'exploitant de l'installation d'irradiation travaillant en sous-traitance doit garantir que le conteneur pour irradiation (c'est-à-dire le conditionnement extérieur dans lequel les médicaments sont groupés pour l'irradiation) reçoit la dose fixée par le fabricant pharmaceutique.

3. La dose requise et notamment la justification des limites doit être mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché du produit.

Dosimétrie

4. La dosimétrie se définit comme la mesure de la dose absorbée à l'aide de dosimètres. La compréhension et l'utilisation correcte de cette technique sont essentielles pour la validation, les essais de mise en service et le contrôle de ce procédé.

5. L'étalonnage de chaque lot de dosimètres de routine doit être conforme à une norme nationale ou internationale. La période de validité de l'étalonnage doit être indiquée, justifiée et respectée.

6. Il convient normalement d'utiliser le même instrument pour établir la courbe d'étalonnage des dosimètres de routine et pour mesurer la modification de leur capacité d'absorption après l'irradiation. Si un instrument différent est utilisé, la capacité d'absorption absolue doit être établie pour chaque appareil.

7. Selon le type de dosimètre utilisé, il faut tenir compte des éventuelles causes d'inexactitudes, notamment la modification de la teneur en humidité, le temps écoulé entre l'irradiation et la mesure, et le taux d'irradiation.

8. La longueur d'onde de l'instrument utilisé pour mesurer la modification de la capacité d'absorption des dosimètres et l'appareil servant à mesurer leur épaisseur doivent être soumis à des contrôles d'étalonnage réguliers, à des intervalles établis selon des critères de stabilité, d'objectif et d'usage.

Validation du procédé

9. La validation est l'établissement de la preuve qu'un procédé, dans ce cas la délivrance au produit de la dose absorbée souhaitée, permet d'atteindre le résultat escompté.

10. La validation doit comporter la détermination de la répartition de la dose absorbée à l'intérieur du conteneur pour irradiation pour une configuration définie du médicament contenu.

11. La description d'un procédé d'irradiation doit au moins inclure les éléments suivants :

- a) la description de l'emballage du produit ;
- b) la disposition du produit dans le conteneur pour irradiation. Lorsqu'un conteneur pour irradiation contient différents produits, il convient de veiller tout particulièrement à ce qu'un produit dense ne reçoive pas une dose trop faible ou qu'il ne masque pas d'autres produits. Lorsqu'il y a différents produits dans le conteneur, leur disposition doit être précisée et validée ;
- c) la disposition des conteneurs pour l'irradiation autour de la source (traitement par lots) ou le circuit parcouru à travers la cellule (mode continu) ;
- d) les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le produit et la dosimétrie de routine associée ;
- e) les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le récipient d'irradiation et la dosimétrie de routine associée pour le suivi de cette dose absorbée ;
- f) les autres paramètres intervenant dans le procédé notamment le débit de dose, le temps maximal d'exposition, le nombre d'expositions, etc.

Lorsque l'irradiation est effectuée en sous-traitance, le contrat doit inclure tous les points de la description du procédé d'irradiation.

Essai de mise en service de l'installation ***Généralités***

12. L'essai de mise en service est l'opération qui consiste à prouver, pièces justificatives à l'appui, que l'installation d'irradiation fonctionne sans défaut, dans des limites prédéterminées, lorsqu'elle est exploitée conformément à la description du procédé.

Dans le cadre de la présente ligne directrice particulière, les limites prédéterminées sont les doses maximales et minimales d'absorption prévues pour le conteneur pour irradiation. Les paramètres de l'installation ne doivent pas pouvoir varier à l'insu de l'exploitant au point que la dose administrée au récipient dépasse les limites fixées.

13. L'essai de mise en service doit porter sur les éléments suivants :

- a) conception ;
- b) répartition de la dose ;
- c) documentation ;
- d) exigence d'un nouvel essai de mise en service.

Irradiateurs gamma ***Conception***

14. La dose absorbée par une partie donnée du conteneur pour irradiation, quelle que soit sa position spécifique dans l'irradiateur, dépend essentiellement des facteurs suivants :

- a) l'activité et la configuration de la source ;
- b) la distance entre la source et le conteneur ;
- c) la durée d'irradiation contrôlée grâce au réglage de la minuterie ou à la vitesse du convoyeur ;
- d) la composition et la densité des matériaux, y compris d'autres produits, situés entre la source et la partie donnée du récipient qui a reçu la dose.

15. La dose absorbée totale dépend en outre du passage des récipients à travers un irradiateur en continu ou de leur arrangement dans un irradiateur par lots ainsi que du nombre de cycles d'exposition.

16. Dans le cas d'un irradiateur en continu comprenant une voie de passage déterminée ou d'un irradiateur par lots dont l'arrangement des lots, l'intensité de la source et le type de produit sont définis, le paramètre d'installation essentiel contrôlé par l'exploitant est soit la vitesse du convoyeur soit le réglage de la minuterie.

Répartition de la dose

17. Pour déterminer la répartition de la dose, des récipients d'irradiation remplis de produits fictifs ou d'un produit représentatif de densité homogène doivent être introduits dans l'irradiateur. Des dosimètres doivent être placés dans au minimum trois conteneurs pour irradiation chargés qui cheminent à travers l'irradiateur et sont entourés de conteneurs semblables ou de produits fictifs. Si le produit n'est pas conditionné sous une forme homogène, les dosimètres doivent être placés dans un plus grand nombre de conteneurs.

18. 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 (cf. chapitre 7 des dispositions générales).

19. Lorsque la libération des lots en vue de la vente ou de la distribution est effectuée au moyen d'un système informatisé, ce système devra être programmé de sorte que seul le pharmacien ou le vétérinaire responsable ou une personne qualifiée ayant sa délégation puisse libérer ces lots et que l'identité de celui-ci soit clairement relevée et enregistrée.