

**Résolution CM/Res(2016)1
sur les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments
préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient**

**(Remplaçant la Résolution CM/ResAP(2011)1
sur les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en
pharmacie pour les besoins particuliers du patient)**

*(adoptée par le Comité des Ministres le 1er juin 2016,
lors de la 1258e réunion des Délégués des Ministres)*

Le Comité des Ministres, dans sa composition restreinte aux représentants des Etats parties à la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne (STE n° 50)¹,

Considérant que le but du Conseil de l'Europe est de réaliser une union plus étroite entre ses membres, et que ce but peut être poursuivi, entre autres, par une action commune dans le domaine de la santé publique, notamment par l'adoption de règles communes ;

Eu égard à la normalisation effectuée en vertu de la Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne et de son Protocole (STE n° 134) qui cherche à favoriser, dans toute la mesure du possible, le progrès non seulement dans le domaine social, mais aussi dans celui connexe de la santé publique par l'harmonisation des spécifications des substances médicamenteuses qui, en tant que telles ou sous forme de préparations pharmaceutiques, présentent un intérêt général et sont importantes pour les populations des pays européens ;

Soulignant la nécessité d'appliquer autant que possible les normes internationales pertinentes, telles que celles qui sont élaborées par l'Organisation mondiale de la Santé et par la Convention pour l'Inspection pharmaceutique et le Schéma de coopération pour l'Inspection pharmaceutique (S/CIP) ;

Rappelant également les chapitres et monographies de la Pharmacopée européenne qui contiennent des exigences générales et spécifiques applicables aux médicaments préparés en pharmacie, notamment en matière de normes et de méthodes relatives au contrôle de la qualité chimique, pharmaceutique et microbiologique des substances actives et des excipients, et sur les formes pharmaceutiques et les récipients ;

Rappelant les mesures proposées dans les résolutions du Comité des Ministres, Résolution ResAP(93)1 sur la fonction et la formation du pharmacien d'officine, Résolution ResAP(94)1 sur l'usage rationnel des médicaments et Résolution ResAP(97)2 sur l'évolution de la fonction du pharmacien et l'adaptation de sa formation initiale, et la nécessité de les mettre en œuvre ;

Rappelant les mesures proposées dans la résolution du Comité des Ministres, Résolution ResAP(2001)2 sur le rôle du pharmacien dans le cadre de la sécurité sanitaire, qui souligne notamment que le pharmacien d'officine est le professionnel de santé le plus facilement accessible pour le patient et qu'il contribue à la personnalisation des soins ;

Gardant à l'esprit les résultats du symposium international « *European co-operation and synergy in quality standards beyond the European Pharmacopoeia* » des 15 et 16 juin 2007, et de l'atelier d'experts « *Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients* » du 24 septembre 2009, qui se sont tenus à Strasbourg, dans les locaux de la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM), Conseil de l'Europe ;

¹ Etats concernés : Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Chypre, République tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Monténégro, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Serbie, République slovaque, Slovaquie, Espagne, Suède, Suisse, « l'ex-République yougoslave de Macédoine », Turquie, Ukraine et Royaume-Uni.

Considérant que les médicaments autorisés et disponibles, fabriqués par l'industrie pharmaceutique, ne couvrent pas toujours les besoins particuliers du patient ;

Notant que les médicaments fabriqués à l'échelle industrielle doivent, avant leur commercialisation, disposer d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'autorité réglementaire compétente ;

Considérant que la préparation de médicaments en pharmacie est indispensable pour répondre aux besoins particuliers du patient en Europe, si le patient se trouve dans une situation individuelle ou médicale particulière et si aucun médicament approprié n'existe ou n'est disponible sur le marché ;

Notant que la préparation de médicaments en pharmacie n'est pas harmonisée en Europe et s'inscrit dans les compétences nationales des Etats parties à la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne ;

Considérant que les pharmaciens peuvent légalement préparer des médicaments en pharmacie en vertu de leur formation professionnelle, de leur autorisation d'exercer et de l'agrément des locaux de la pharmacie ;

Soulignant que la sécurité des patients et la réalisation de l'objectif thérapeutique exigent que les médicaments préparés en pharmacie répondent à des critères spécifiques et appropriées de qualité, d'innocuité et de valeur ajoutée, même en l'absence d'une exigence d'autorisation de mise sur le marché ;

Soulignant que les exigences en termes d'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie via des structures et procédés spécifiques, outre les exigences de pharmacopée, sont nécessaires pour garantir une sécurité appropriée des patients en Europe et la valeur ajoutée de la préparation en pharmacie de ces médicaments ;

En vue d'éviter des différences de qualité et d'innocuité entre les médicaments préparés en pharmacie et ceux qui sont préparés à l'échelle industrielle, recommande que les gouvernements des Etats parties à la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne adaptent leur réglementation conformément aux principes énoncés dans la présente résolution :

- valeur ajoutée des préparations de pharmacie et responsabilités des professionnels de la santé ;
- procédé de préparation ;
- dossier-produit ;
- autorisation de mise sur le marché ;
- étiquetage ;
- conformité aux exigences de pharmacopée ;
- reconstitution des médicaments ;
- agrément pour les pharmacies ou, si cet aspect n'est pas couvert par d'autres législations ou dispositifs nationaux, pour les sociétés produisant les préparations pour les pharmacies ;
- transparence et sécurité ;
- usage rationnel ;
- surveillance ;
- communication et information des patients ;
- distribution des préparations de pharmacie.

Pour mettre en œuvre la présente résolution, les Etats parties à la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne devraient la compléter par des conseils pratiques supplémentaires, prenant en compte les cadres nationaux.

Annexe à la Résolution CM/Res(2016)1

1. Champ d'application

Cette résolution couvre uniquement les médicaments à usage humain. D'autres produits, tels que les dispositifs médicaux ou les produits cosmétiques, sont en dehors du champ d'application de la présente résolution.

Dites également « préparations pharmaceutiques non enregistrées », c'est-à-dire des médicaments préparés pour les besoins particuliers du patient par des pharmacies d'officine ou hospitalières, ainsi qu'aux procédés et préparations des médicaments comparables tels que visés au point 10.2. Elle s'applique également à la reconstitution des médicaments dans les établissements de santé.

Les dispositions couvrent toutes les préparations de pharmacie, qu'elles soient extemporanées ou destinées à être stockées ; leur applicabilité dépend des résultats de l'évaluation des risques posés par la préparation en pharmacie concernée.

2. Définitions

Bonnes pratiques de distribution (BPD) : pratiques spécifiées dans les « Lignes directrices de la Commission européenne relatives aux bonnes pratiques de distribution des médicaments à usage humain » (94/C 63/03).

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) : pratiques spécifiées dans la Directive 2003/94/CE de la Commission européenne et dans les Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et les médicaments à usage vétérinaire (EudraLex, vol. 4).

Bonnes pratiques de préparation (BPP PIC/S) : « Guide de bonnes pratiques pour la préparation des médicaments dans les établissements de santé » figurant dans le Guide PE 010 de la Convention pour l'inspection pharmaceutique et du Schéma de coopération pour l'Inspection pharmaceutique (S/CIP).

Délivrance externe (voir note 1, modèle de procédure d'évaluation des risques) : toute délivrance de préparations de pharmacie par une pharmacie préparatrice, autre que la délivrance directe aux patients.

Délivrance interne (voir note 1, modèle de procédure d'évaluation des risques) : délivrance directe des préparations de pharmacie aux patients par une pharmacie préparatrice.

Equivalent pharmaceutique : médicament ayant les mêmes substances actives, quels que soient les excipients utilisés, une indication identique ou analogue, une activité et une posologie équivalentes, et une voie d'administration identique ou similaire.

Pharmacie dispensatrice : la pharmacie qui reçoit la prescription d'un patient et lui fournit la préparation de pharmacie (pharmacie préparatrice et pharmacie dispensatrice sont souvent une seule et même pharmacie).

Pharmacie préparatrice : pharmacie réalisant la préparation pour une pharmacie dispensatrice (pharmacie préparatrice et pharmacie dispensatrice sont souvent une seule et même pharmacie).

Service(s) clinique(s) : zones des établissements de santé où des soins sont prodigués aux patients, par exemple les unités de soins, les services ambulatoires (polycliniques) et les blocs opératoires.

Préparation en système clos des médicaments stériles : procédure par laquelle un médicament stérile est préparé en transférant des matières premières ou des solutions stériles dans un récipient scellé préalablement stérilisé, soit directement, soit à l'aide d'un dispositif de transfert stérile, et sans exposer la solution à l'environnement extérieur (tels les services de transfusion intraveineuse : médicaments cytotoxiques ou nutrition parentérale totale (NPT), par exemple).

Préparation en système ouvert des médicaments stériles : procédure de préparation d'un médicament stérile dans laquelle la solution est exposée à l'environnement extérieur.

Reconstitution : manipulation permettant l'utilisation ou l'administration d'un médicament. Les médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché, délivrée par une agence de sécurité du médicament compétente, sont reconstitués conformément aux instructions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou dans la notice d'information au patient.

3. Valeur ajoutée des préparations de pharmacie et responsabilités des professionnels de santé

Les préparations de pharmacie ont une valeur ajoutée si, pour des raisons médicales, pharmaceutiques ou personnelles, elles sont nécessaires à un patient en particulier ou à des groupes spécifiques de population ayant des besoins particuliers.

3.1. *Equivalents pharmaceutiques sur le marché national*

Le recours à une préparation de pharmacie n'est pas conseillé si un équivalent pharmaceutique approprié disposant d'une autorisation de mise sur le marché est disponible. Avant la préparation, le pharmacien devrait chercher à déterminer la disponibilité d'un équivalent pharmaceutique sur le marché national, en prenant en considération la forme pharmaceutique et le dosage du médicament.

3.2. Valeur ajoutée et responsabilité des professionnels de santé

Les professionnels impliqués dans les soins aux patients devraient conjointement assumer la responsabilité de la détermination de la valeur ajoutée d'une préparation en pharmacie. Ils devraient tenir compte du besoin médical du patient. Le pharmacien devrait être en mesure de refuser une prescription de préparation de pharmacie si un équivalent pharmaceutique approprié est disponible sur le marché national, d'informer le médecin de la disponibilité d'un équivalent pharmaceutique et de discuter avec ce médecin d'un éventuel besoin spécifique rendant nécessaire l'administration d'une préparation de pharmacie.

Si la pharmacie préparatrice n'est pas la pharmacie dispensatrice, les responsabilités de chaque partie, notamment pour ce qui concerne le partage des éléments du dossier-produit, essentielles à un usage sûr du produit par le patient, devraient être définies soit par la réglementation, soit par un accord contractuel. Les préparations de pharmacie devraient toujours être distribuées par une pharmacie dispensatrice, car il s'agit de la pharmacie qui reçoit la prescription pour le patient. La pharmacie préparatrice devrait être responsable de la mise en place d'un système d'assurance qualité approprié.

4. Procédé de préparation

Tous les médicaments préparés en pharmacie devraient être préparés selon un système d'assurance qualité approprié. Avant la préparation, une évaluation des risques devrait toujours être réalisée afin de définir le niveau du système d'assurance qualité devant être appliqué à la préparation du médicament.

Un modèle possible de procédure d'évaluation des risques, décrit au point 5.2 et dans la note 1, aide à distinguer deux niveaux de risque (« préparations à haut risque » et « préparations à faible risque ») et deux niveaux de système de qualité basés sur l'application de principes d'assurance qualité fondés sur une classification des risques.

Il est recommandé d'utiliser, comme références d'un système qualité approprié, les lignes directrices relatives aux BPF pour les « préparations à haut risque » et le guide des BPP S/CIP pour les « préparations à faible risque ». L'application d'autres lignes directrices ayant un niveau de qualité équivalent est possible, en fonction des législations ou orientations nationales.

Les locaux, les installations et la connaissance pharmaceutique devraient être adaptés à la préparation du médicament.

5. Dossier-produit

Les dossiers-produits, tels que décrits dans la note 2, ne devraient être exigés que pour les préparations destinées à être stockées.

Pour les préparations extemporanées, il est généralement impossible de constituer un dossier-produit complet contenant toutes les informations possibles mentionnées au point 5.1, car il pourrait en résulter un retard dans la délivrance de médicaments nécessaires. Toutefois, dans le cas des préparations extemporanées, le pharmacien et le prescripteur devraient toujours tenir compte des risques encourus par le patient, notamment les risques associés à la prise d'un médicament sans documents justificatifs de la valeur ajoutée de la préparation de pharmacie et du système d'assurance qualité appliqué lors de sa production, par rapport aux risques associés à l'indisponibilité de ce médicament.

5.1. Sujets couverts par un dossier-produit

La pharmacie doit veiller au bon équilibre entre tous les inconvénients possibles et la valeur ajoutée de la préparation de pharmacie. Les propriétés de qualité spécifiques au produit, ainsi que les conditions de fabrication spécifiques au site, doivent être spécifiées dans un dossier-produit.

Un dossier-produit devrait couvrir les sujets suivants :

- a. démonstration de la valeur ajoutée d'une préparation de pharmacie ;
- b. démonstration que les substances actives, excipients et récipients répondent aux exigences appropriées, en tenant compte des besoins spécifiques du patient ;
- c. description du procédé de préparation, y compris les essais effectués, le cas échéant ;
- d. documentation relative au développement et documentation de base du procédé de préparation ;
- e. indications du produit, y compris les informations destinées au patient et au prescripteur.

Le contenu et le détail des informations mentionnées aux points a-e dépendent de l'évaluation des risques, qui devrait être documentée. Le dossier-produit devrait être plus complet pour les préparations comportant un risque élevé que pour celles présentant un risque plus faible.

Il est tenu compte de cet aspect dans le modèle d'évaluation des risques (voir note 1) prend cet aspect en compte.

D'autres méthodes d'évaluation des risques peuvent être appliquées, sous réserve qu'elles fournissent une évaluation des risques appropriée.

Des détails supplémentaires sur le dossier-produit figurent dans la note 2.

5.2. *Evaluation des risques posés par une préparation de pharmacie*

Avant de préparer un médicament, le pharmacien devrait toujours procéder à une évaluation appropriée des risques, afin de déterminer le niveau du système de qualité qui devrait être appliqué à la préparation du médicament.

Cette évaluation des risques devrait tenir compte :

- a. de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration ;
- b. de la quantité préparée ;
- c. de l'effet pharmacologique du médicament pour la voie d'administration envisagée ;
- d. de l'intervalle thérapeutique (gamme des doses thérapeutiques) ;
- e. du type de procédé de préparation ;
- f. de la délivrance.

L'évaluation des risques devrait prendre en considération la contribution des substances actives et excipients au profil d'innocuité de la préparation de pharmacie.

Le cas échéant, des substances actives fabriquées conformément aux BPF et analysées conformément à des normes de pharmacopée devraient être utilisées.

Un modèle d'évaluation des risques figure dans la note 1.

5.3. *Disponibilité des données pour les autorités en cas d'inspection ou à leur demande*

Les pharmacies devraient disposer, selon les cas, des données ou des informations chimiques, pharmaceutiques et microbiologiques (voir point 5.1, a-e) relatives aux préparations de pharmacie, et être en mesure de les présenter en cas d'inspection ou sur demande des autorités.

La production de lots différents devrait être documentée dans des dossiers de lot individuels, versés au dossier-produit.

6. **Autorisation de mise sur le marché**

Si la préparation est réalisée à une échelle comparable à l'échelle industrielle, si elle est distribuée et si un médicament autorisé, ou un équivalent pharmaceutique (voir point 3.1), est disponible sur le marché, les autorités de sécurité du médicament compétentes devraient envisager d'élaborer, s'il n'en existe pas, une procédure d'autorisation de mise sur le marché, y compris la conformité totale aux BPF, pour les préparations de pharmacie (voir note 1, « produits à haut risque »).

7. **Etiquetage**

Un étiquetage correct est essentiel pour la sécurité du patient. L'étiquette devrait présenter les renseignements suivants, selon les cas :

- a. nom, adresse et numéro de téléphone de la pharmacie dispensatrice ;
- b. nom et adresse de la pharmacie préparatrice ;
- c. nom de la préparation de pharmacie, le cas échéant ;
- d. composition qualitative complète et quantité de substance active ;
- e. numéro de lot, le cas échéant ;
- f. date de péremption ou informations sur les limites d'utilisation ;
- g. conditions particulières de conservation ou précautions de manipulation ;
- h. mode d'emploi, avertissements et précautions ;
- i. voie d'administration.

8. Conformité aux exigences de pharmacopée

Dans les cas appropriés et si une préparation de pharmacie est nécessaire, une formulation normalisée devrait être recherchée dans une pharmacopée nationale ou dans des formulaires reconnus au niveau national.

Les substances actives et excipients utilisés dans les préparations de pharmacie, les formes pharmaceutiques et les récipients doivent être conformes aux chapitres et monographies de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, de la pharmacopée d'un Etat partie à la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne.

S'il n'existe pas de monographies individuelles ni de chapitres généraux de pharmacopée applicables, la qualité chimique, pharmaceutique et microbiologique des matières premières devrait être adaptée à l'usage pharmaceutique et démontrée sur la base de méthodes validées.

9. Reconstitution des médicaments dans des établissements de santé

En général, la reconstitution des médicaments devrait avoir lieu dans une pharmacie, de préférence, en supposant que les exigences en matière de préparation sûre de produits stériles puissent être satisfaites. Les reconstitutions jugées peu risquées peuvent être réalisées dans les services. En cas d'évaluation systématique du risque résiduel² (voir la note « Checklist pour l'identification, l'évaluation et la réduction du risque posé par la reconstitution des médicaments dans les services cliniques », figurant dans la Résolution CM/Res(2016)2 sur les bonnes pratiques en matière de reconstitution, dans les établissements de santé, des médicaments destinés à un usage parentéral), l'établissement de santé peut décider, documentation à l'appui, si un médicament est adapté à une reconstitution dans le service clinique donné.

9.1. Responsabilités de l'établissement de santé

L'établissement de santé devrait, documentation à l'appui, prendre les décisions liées à la reconstitution conformément à la Résolution CM/Res(2016)2 sur les bonnes pratiques en matière de reconstitution, dans les établissements de santé, des médicaments destinés à un usage parentéral.

9.2. Rôle des autorités

La reconstitution n'étant généralement pas considérée comme un procédé relevant de la préparation en pharmacie, les autorités nationales compétentes devraient élaborer, en coopération avec les organismes professionnels concernés, une législation et des orientations spécifiques tenant compte des dispositions de la Résolution CM/Res(2016)2 sur les bonnes pratiques en matière de reconstitution, dans les établissements de santé, des médicaments destinés à un usage parentéral.

10. Agréments pour les pharmacies ou pour les sociétés effectuant des préparations pour les pharmacies

10.1. Agrément pour les pharmacies

En général, l'agrément délivré par les autorités ou organes compétents est une condition préalable à l'exercice de toute pharmacie.

Si les autorités le jugent approprié pour garantir la qualité et l'innocuité des préparations de pharmacie, elles devraient délivrer un agrément supplémentaire autorisant de telles préparations. Un agrément supplémentaire peut être accordé ou suspendu, selon la conformité à ses conditions.

10.2. Agrément pour les sociétés

Dans certains pays, la préparation de médicaments est effectuée à la demande de pharmacies par des sociétés qui ne sont pas des pharmacies. Dans ce cas, un agrément de fabrication (pour les Etats membres de l'UE, une autorisation de fabrication et une conformité totale aux BPF) délivré par l'autorité compétente devrait être obligatoire.

² A savoir, la dimension du risque et l'efficacité des méthodes mises en place pour le réduire.

11. Transparence et innocuité

11.1. Déclaration des problèmes de qualité et d'innocuité

Tout problème de qualité et d'innocuité découlant de l'utilisation ou de la réalisation de préparations de pharmacie devrait être enregistré et déclaré aux autorités nationales compétentes. Un système approprié de déclaration des problèmes de qualité et d'innocuité devrait être mis en place pour permettre d'établir un lien entre la déclaration, le produit, les pharmacies préparatrice et dispensatrice, et le procédé de préparation.

11.2. Système de notification ou d'annonce

En vue de traiter les préparations à haut risque, les autorités nationales compétentes devraient obtenir des informations pertinentes sur les activités de préparation de chaque pharmacie. La mise en place d'un système de notification approprié devrait être envisagée.

11.3. Inventaire des préparations de pharmacie

Dans un souci de transparence concernant les préparations de pharmacie destinées à être stockées, l'établissement d'inventaires nationaux est encouragé.

L'inventaire national devrait couvrir les sujets suivants :

- a. noms des pharmacies préparatrices ;
- b. composition complète des préparations de pharmacie disponibles ;
- c. gamme des différentes préparations d'une pharmacie préparatrice.

11.4. Usage rationnel

Sur la base de critères cliniques, les Etats membres devraient être encouragés à veiller, avec des experts cliniques, à l'usage rationnel des médicaments énumérés dans l'inventaire.

11.5. Surveillance

Sur la base des informations obtenues par le biais du système de notification susmentionné, les autorités compétentes devraient effectuer des inspections fondées sur le risque.

Les autorités compétentes devraient avoir le pouvoir de suspendre des activités de préparation.

12. Communication et information du patient

La communication avec le patient et les soignants recevant la préparation de pharmacie est primordiale.

12.1. Informations relatives à la préparation de pharmacie

Des informations essentielles devraient être communiquées au patient sur la base, le cas échéant, du dossier-produit. Pour les préparations en pharmacie, il est inutile de rédiger, à l'attention du patient, une notice contenant des informations spécifiques au produit. Il est recommandé de transmettre au patient des informations générales concernant le traitement et l'utilisation de la préparation de pharmacie, notamment les indications dans des cas spécifiques.

13. Distribution des préparations de pharmacie

13.1. Conformité aux bonnes pratiques de distribution (BPD)

Les pharmacies ou les sociétés préparant les médicaments sous leur responsabilité, à la demande de pharmacies, devraient se conformer aux bonnes pratiques de distribution (BPD).

13.2. Exportation/importation de préparations de pharmacie

Si ce n'est en réponse aux besoins d'un patient, aucune exportation/importation d'une préparation de pharmacie d'un Etat partie à la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne à un autre Etat partie ne devrait avoir lieu, sauf si des accords bilatéraux existent. En l'absence d'exigences de qualité uniformes et convenues en commun pour les médicaments ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché et aussi longtemps que les compétences des services d'inspection ne seront pas réglementées, les préparations de ce type ne devraient pas être exportées.

Note 1 : Modèle de procédure d'évaluation des risques

La présente note constitue une proposition de modèle d'évaluation des risques, faibles ou élevés (au sens visé par la présente résolution), associés à une préparation de pharmacie. D'autres méthodes peuvent être appliquées si elles permettent d'obtenir une évaluation des risques appropriée.

L'évaluation des risques devrait également prendre en considération le rôle joué par les substances actives, excipients et récipients sur le profil d'innocuité de la préparation de pharmacie.

Les points 1 à 5 précisent les critères de décision pour l'évaluation des risques associés aux préparations de pharmacie. A chaque critère de décision correspond un facteur de risque allant de 1 à 5. Le nombre obtenu en multipliant ces facteurs de risque indique le niveau du système de qualité requis pour le procédé de préparation en pharmacie considéré. La préparation est considérée comme « à haut risque » si le nombre est supérieur à 100 et « à faible risque » si le nombre est inférieur ou égal à 100. Il est recommandé d'utiliser, comme système de qualité de référence approprié, les lignes directrices relatives aux BPF pour les « préparations à haut risque » et le guide des BPP pour les « préparations à faible risque ». L'application d'autres lignes directrices de qualité équivalente est possible, en fonction des législations ou orientations nationales.

Matrice de décision fondée sur les risques**1. Type de préparation**

- | | | |
|----|--|-----|
| a. | préparation parentérale | = 5 |
| b. | préparation ophtalmique administrée suite à un traumatisme ou lors d'une intervention chirurgicale | = 4 |
| c. | préparation pour inhalation | = 4 |
| d. | forme pharmaceutique pour administration digestive stérile (par exemple, administration orale, sublinguale ou rectale) | = 4 |
| e. | préparation cutanée ou transdermique | = 4 |
| f. | forme pharmaceutique pour administration digestive (par exemple, administration orale, sublinguale ou rectale) | = 3 |
| g. | préparation ophtalmique utilisée sur l'œil intact | = 1 |
| h. | préparation cutanée ou transdermique/formes pharmaceutiques pour lesquelles la stérilité n'est pas requise | = 1 |

2. Quantité préparée chaque année (unités)

En fonction du type de préparation et de la quantité préparée chaque année, un facteur de risque de 1 à 5 devrait être déterminé, prenant en compte les législations ou orientations nationales. Il est recommandé d'établir un groupe séparé de facteurs de risque (1-5) pour les types de préparation mentionnés ci-dessous, en recommandant 1 comme facteur de risque pour des très petites quantités :

- | | |
|----|--|
| a. | préparations liquides et préparations solides (par exemple, poudres) ; |
| b. | préparations orales (formes pharmaceutiques solides) ; |
| c. | préparations rectales ; |
| d. | préparations cutanées ou transdermiques ; |
| e. | préparations ophtalmiques. |

3. Effet pharmacologique de la substance active

- | | | |
|----|-----------|-----|
| a. | très fort | = 5 |
| b. | fort | = 3 |
| c. | léger | = 1 |

Lors de la cotation de l'effet pharmacologique des substances actives, les critères suivants devraient être pris en considération : absence de monographie dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée d'un Etat partie à la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, propriétés cancérogènes, propriétés mutagènes, toxicité écologique, risque allergène, intervalle thérapeutique, dosage, stabilité (lumière, O₂, température, variations de pH), et qualité chimique, pharmaceutique et microbiologique.

4. Procédé de préparation

- | | | |
|----|--|-----|
| a. | remplissage aseptique | = 5 |
| b. | stérilisation terminale | = 4 |
| c. | dissolution, mélange à des fins autres que la reconstitution | = 2 |
| d. | dilution à des fins autres que la reconstitution | = 2 |
| e. | remplissage uniquement (produit non stérile) | = 1 |

5. Délivrance

- | | | |
|----|--|-----|
| a. | externe uniquement | = 5 |
| b. | principalement externe (I/E \approx 1/2) | = 4 |
| c. | interne et externe (I/E \approx 1/1) | = 3 |
| d. | principalement interne (I/E \approx 2/1) | = 2 |
| e. | interne uniquement | = 1 |

* * *

Note 2 : Liste des sujets à couvrir dans un dossier-produit, selon les résultats de l'évaluation des risques pour les préparations de pharmacie

1. Procédé de préparation et valeur ajoutée de la préparation de pharmacie
 - a. description du procédé de préparation finale ;
 - b. démonstration de la valeur ajoutée de la préparation de pharmacie.
2. Composition
 - a. fonction ;
 - b. démonstration que les substances actives, excipients et récipients répondent aux exigences applicables, en tenant compte des besoins spécifiques du patient ;
 - c. spécifications et traçabilité de l'origine des matières premières ;
 - d. spécifications des matériaux d'emballage primaires, etc.
3. Contrôles en cours de fabrication et contrôles de la qualité du produit fini
 - a. procédures spécifiques au produit ;
 - b. données relatives aux lots préparés.
4. Contrôles en cours de fabrication et contrôles de la qualité du produit fini
 - a. échantillonnage ;
 - b. méthodes d'analyse ;
 - c. critères d'acceptation, etc.
5. Résultats relatifs aux lots d'essai (informations sur le contexte, le développement et l'évaluation du procédé de préparation, essais compris)
6. Validation
 - a. procédé de préparation ;
 - b. méthodes d'analyse.
7. Considérations relatives à la stabilité
 - a. plan d'études de stabilité propres ;
 - b. évaluation des données de stabilité, etc.
8. Indications du produit et informations à l'attention du patient