

1. Introduction

- Dans cette ligne directrice, l'afmps donne des explications supplémentaires relatives à l'application de l'arrêté royal établissant les règles relatives à la préparation de médication individuelle (PMI) [1]. Dans le cas d'une PMI, un conditionnement contenant un ou plusieurs produits destinés à être administrés individuellement à un patient déterminé à un moment déterminé est préparé. Les produits peuvent être des médicaments et/ou des suppléments alimentaires. La PMI peut se faire automatiquement ou manuellement.
- Cette ligne directrice se compose de deux volets, à savoir :
 - ✓ Recommandations au pharmacien titulaire qui effectue la PMI
 - ✓ Recommandations au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui veut mettre sur le marché un conteneur en vrac qui peut être utilisé pour effectuer une PMI.
- En fonction de la PMI :
 - ✓ Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché reste responsable de la qualité du produit dans le conditionnement original fermé (durant la durée de conservation et tant que les conditions de stockage sont respectées).
 - ✓ Le pharmacien titulaire qui effectue la PMI est responsable pour toutes les modifications apportées pendant le processus de PMI vis-à-vis du médicament autorisé et qui peuvent influencer sur la qualité du médicament (stockage en dehors du conditionnement original, association avec d'autres médicaments ou compléments alimentaires, apposition de l'étiquetage sur les conditionnements de PMI, etc.).
- Cette ligne directrice sera adaptée en fonction d'évolutions ultérieures dans l'application de la PMI.

2. Recommandations au pharmacien titulaire qui effectue la PMI

2.1. Ne peuvent pas être inclus dans un conditionnement PMI :

- Les médicaments non présentés sous forme orale solide sauf quand ils sont conservés dans leur emballage primaire et traités par une PMI manuelle.

Par exemple : les comprimés effervescents, les ampoules, etc
- Les médicaments pour le traitement aigu de symptômes qui se manifestent subitement.

Par exemple :

 - *Analgésiques narcotiques pour le traitement d'accès de douleur*
- Les médicaments dont la posologie doit régulièrement être adaptée en fonction du monitoring thérapeutique, à moins que la fréquence de la PMI ne permette de tenir compte de cette adaptation.

Par exemple :

 - *Les anticoagulants coumariniques*
 - *Certains produits pour le traitement du diabète, tels que les sulfamides hypoglycémifiants*

- Les comprimés divisés (par ex. ½ ou ¼), à moins qu'il n'y ait aucune autre alternative pour obtenir la dose requise.
- Pendant la phase de titration, les médicaments dont la dose est ajustée jusqu'à ce que le patient soit stable à moins que la fréquence de la PMI ne permette de tenir compte de cette adaptation.

Par exemple :

- Les médicaments pour le traitement de l'épilepsie
- Les antagonistes du calcium

- Les produits qui sont particulièrement sensibles à l'humidité, l'air et/ou la lumière (à évaluer par produit par le pharmacien-titulaire qui effectue la PMI).
- Les produits dont la contamination croisée entraîne un risque particulier, par exemple en raison du caractère génotoxique ou fortement allergène du produit (à évaluer par produit par le pharmacien-titulaire qui effectue la PMI).

2.2. Ne peuvent être associés dans un même conditionnement de PMI (conditionnement pour un patient déterminé et un moment déterminé)

- Les médicaments pour lesquels des règles très strictes doivent être suivies pour l'administration.

Par exemple :

- Les bisphosphonates

- Les formes (orales) dont les modes d'administration sont différentes.

Par exemple :

- Les comprimés ou gélules (à avaler) en association avec des comprimés orodispersibles ou des comprimés sublinguaux. L'ingestion des comprimés orodispersibles ou des comprimés sublinguaux peut réduire l'effet thérapeutique.
- Les médicaments qui doivent être pris à jeun en association avec ceux qui doivent être ingérés lors du repas.

- Les médicaments entre lesquels il existe des interactions (à évaluer par le pharmacien-titulaire qui effectue la PMI sur base de la rubrique 4.5 des résumés des caractéristiques du produit – RCP).
- Les médicaments entre lesquels il existe des incompatibilités (à évaluer par le pharmacien-titulaire qui effectue la PMI sur base de la rubrique 6.2 des résumés des caractéristiques du produit – RCP) excepté quand le médicament est conservé dans son emballage primaire durant la PMI (par exemple un comprimé dans l'alvéole de son blister).

2.3. Indications spécifiques sur le conditionnement de la PMI

- L'AR [1] prévoit à l'article 7 les données minimales qui doivent figurer sur le conditionnement de PMI.
- L'utilisation d'indications supplémentaires est recommandée entre autres :

- ✓ Pour les stupéfiants (par exemple : « attention : stupéfiant »)
- ✓ Pour les produits qui comportent un risque pour le personnel soignant si l'enveloppe de la gélule ou l'enrobage du comprimé est abîmé, tels que les antitumoraux et les médicaments fortement allergènes (par exemple : « attention : ne pas écraser – médicament antitumoral »)
- ✓ Pour les produits dont l'action peut être modifiée si le médicament est écrasé (par exemple : « attention : ne pas écraser – enrobage gastro-résistant »)
- ✓ En cas de mesures d'administration strictes (*par exemple : bisphosphonates*)

2.4. Produits en vrac

- L'annexe à l'AR (1.1) prévoit que les conteneurs en vrac :
 - ✓ Peuvent être préparés par le personnel de PMI en retirant le médicament de son conditionnement primaire original et en le plaçant dans le conteneur en vrac fermé
 - ✓ Peuvent être fournis tels quels par le fabricant du médicament.
- L'annexe à l'AR (3.5.1.5) prévoit que le pharmacien-titulaire détermine par médicament la durée de conservation des produits en vrac sur la base des propriétés physico-chimiques du produit.

Dans la pratique, le pharmacien ne dispose toutefois pas souvent des données nécessaires pour déterminer la durée de conservation. La durée de conservation dépend de la nature de la substance active, du produit fini spécifique auquel la substance est intégrée et du conditionnement spécifique.

Pour pouvoir déterminer correctement la durée de conservation, des études de stabilité spécifiques dans des conditions standardisées et avec des méthodes de test validées sont nécessaires.

C'est pourquoi la préférence devrait être donnée aux produits en vrac qui sont fournis tels quels par le fabricant et pour lesquels des recommandations sont émises par le fabricant en ce qui concerne la durée de conservation du produit en vrac, dans le conditionnement fermé et après ouverture. Ces recommandations sont basées sur des études de stabilité et sont évaluées par l'afmps lors de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché ou lors de la demande de variation pour ajouter le conteneur en vrac à l'AMM.

3. **Recommandations au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui veut mettre sur le marché un conteneur en vrac qui peut être utilisé pour effectuer une PMI**

3.1. Types de demandes

- La demande d'autorisation pour le conteneur en vrac peut faire partie de la demande originale d'autorisation de mise sur le marché ou être introduite plus tard comme une demande de modification (variation).
- Dans tous les cas, il est recommandé au demandeur d'indiquer clairement que le conteneur spécifique a pour but d'être utilisé pour une PMI. Cela permet une évaluation plus efficace de la demande et évite par exemple des remarques relatives à des discordances entre la posologie et la taille du conditionnement. Les conteneurs pour la PMI peuvent uniquement être présentés pour des formes orales solides.

- Dans le cas de demandes de variation, il faut tenir compte des conditions de la ligne directrice de l'UE en vigueur. Cela signifie que lorsqu'il n'existe aucun conditionnement en conteneur pour le médicament (par exemple uniquement un conditionnement blister), une variation de type IB est nécessaire pour ajouter le conditionnement en conteneur. C'est également le cas lorsqu'il existe déjà un conditionnement en conteneur mais que le matériau de conditionnement du conteneur proposé est moins protecteur. L'ajout d'un conditionnement en conteneur supplémentaire avec des matériaux de conditionnement semblables ou plus protecteurs est possible au moyen d'une variation de type IA.

3.2. Documentation chimico-pharmaceutique

- La documentation chimico-pharmaceutique dans le dossier de demande répond aux *quality guidelines* générales, telles que publiées sur le site web de l'EMA. Un point d'attention spécifique pour les conteneurs en vrac est le test de la stabilité « in use », pour lequel on peut également se référer à la guideline concernée sur le site web de l'EMA [2]. Sur la base des résultats, la durée de conservation et les conditions de stockage « in use » peuvent être proposées ou l'absence d'une durée de conservation et de conditions de stockage spécifiques « in use » peut être justifiée.
- Dans le cas de demandes de variation, il faut tenir compte des exigences standard en matière de documentation requises par la ligne directrice de l'UE en vigueur. Outre les éléments qui figurent explicitement dans la ligne directrice de l'UE, la documentation relative aux tests de stabilité « in use » est également attendue lors d'une demande pour un conteneur en vrac pour une PMI. Ceci peut être considéré comme une partie importante des sections adaptées du dossier exigées par la ligne directrice de l'UE.

3.3. Mode de délivrance

- Le mode de délivrance du conteneur en vrac est déterminé selon la stratégie et les lignes directrices existantes de l'afmps, telles que publiées sur le site web de l'afmps [3,4,5].
- La règle générale [3] est que, pour un même médicament, aucune distinction n'est établie dans le statut de délivrance entre différentes tailles de conditionnement ou différentes formes de conditionnement. Le conteneur en vrac se voit donc appliquer le même mode de délivrance que les autres conditionnements.
- Pour certaines classes thérapeutiques, il existe toutefois des lignes directrices spécifiques à l'afmps qui font dépendre le mode de délivrance de la taille ou de la forme du conditionnement. Il existe actuellement des lignes directrices de l'afmps relatives au mode de délivrance des narcotiques utilisés pour le traitement de la douleur [4] et au mode de délivrance des antidépresseurs, des antipsychotiques, des hypnotiques, des sédatifs, des anxiolytiques et des antiépileptiques [5]. L'application de ces lignes directrices signifie que les conteneurs en vrac des médicaments de ces classes sont réservés à un usage hospitalier et ne peuvent donc pas être utilisés pour une PMI dans les officines ouvertes au public.

3.4. Étiquetage

- L'étiquetage des conteneurs en vrac répond aux exigences de l'AR du 14/12/2006.

- Lorsqu'il y a une durée de conservation « in use » et/ou des conditions de stockage « in use » spécifiques, celles-ci doivent être indiquées sur le conditionnement primaire. Un espace libre doit en outre être prévu pour pouvoir noter la date d'ouverture.

Références :

- [1]. Arrêté royal du 24 septembre 2012 établissant les règles relatives à la préparation de médication individuelle.

http://www.fagg-afmps.be/fr/items-HOME/Lois_et_Arretes/

- [2]. CHMP Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003475.pdf

- [3]. Stratégie « mode de délivrance » de l'afmps

http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/types/

- [4]. Narcotiques utilisés pour le traitement de la douleur - Stratégie visant à limiter les tailles des conditionnements disponibles dans les officines ouvertes au public

http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/types/

- [5]. Ligne directrice de l'AFMPS relative au mode de délivrance des antidépresseurs, des antipsychotiques, des hypnotiques, des sédatifs, des anxiolytiques et des antiépileptiques. (limitation de la délivrance dans les officines ouvertes au public)

http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/types/