

Projet de cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé

Ce projet est en enquête publique sur le site de l'AFSSaPS :

http://afssaps.sante.fr/hm/3/eng_public/ind_eng_public_conditionnement_unitaire.htm

En principe, une version anglaise sera ajoutée à titre d'information, afin que nos collègues européens soient parties prenantes.

Le contexte

A la demande du ministre de la Santé, l'AFSSaPS, avec un groupe de travail, comprenant des professionnels de santé, des industriels et le ministère de la Santé, a rédigé un cahier des charges du conditionnement unitaire destiné aux industriels afin de les inciter à mettre à disposition des présentations en conditionnement unitaire en particulier pour les spécialités pharmaceutiques agréées aux collectivités.

Le conditionnement unitaire permet en effet l'individualisation des doses rendue nécessaire par le développement de la dispensation à délivrance nominative, dans le cadre de la sécurisation du circuit du médicament avec identification permanente et traçabilité.

La présentation en conditionnement unitaire ne fait actuellement pas partie des critères d'obtention d'un avis favorable à l'agrément aux collectivités par la HAS.

Au niveau européen, il est à noter :

- dans le cadre du Conseil de l'Europe, la publication récente du rapport « Creation of a better medication safety culture in Europe : Building up safe medication practices » réalisé en 2006 et qui recommande notamment de mettre à jour les législations européennes et nationales afin d'obtenir un étiquetage complet et non ambiguë de chaque dose unitaire pour tous les produits, ainsi que la mise à disposition de présentations en doses unitaires ;
- le récent projet de révision de la ligne directrice de la Commission Européenne sur la lisibilité des étiquetages des spécialités pharmaceutiques « Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for Human use » (septembre 2006). Ce texte, en consultation sur le site de la Commission Européenne, prévoit en partie C « conditionnement primaire », l'existence de blisters unitaires avec des mentions identiques aux blisters multi-alvéoles.

En Belgique, le moniteur Belge du 22 décembre 2006 publie un rapport au Roi avec un projet d'arrêté visant à compléter la loi du 1^{er} mai 2006 relative à la transposition de la directive 2004/24/CE. Des dispositions d'exception sont prévues visant à autoriser, la fabrication de certains médicaments (sur prescription ou sur demande d'un médecin) ou le fractionnement des médicaments, sur demande d'un pharmacien, en vue de faire des présentations unitaires destinées à l'usage dans l'hôpital. Le rapport justifie cette proposition de la façon suivante ; « en vue d'assurer la traçabilité, les médicaments en présentation unitaire sont indispensables en milieu hospitalier. Ils n'existent pourtant pas toujours parmi les médicaments autorisés et la pharmacie hospitalière n'est pas toujours installée avec les installations adéquates pour exécuter correctement ces opérations ».

La Food and Drug Administration (FDA) a publié, dès 1984, les mentions légales à faire figurer sur les doses unitaires en précisant l'avantage procuré, en milieu hospitalier, par ce type de conditionnement. En février 2004, la FDA impose un code-barre aux médicaments afin d'éviter les erreurs médicamenteuses. Des courriers ou déclarations assez récents d'institutions diverses, diffusés sur le site de la FDA, mettent en exergue la nécessité de continuer la mise à disposition par les laboratoires de doses unitaires pour les hôpitaux.

Définitions

Le conditionnement unitaire d'un médicament est la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient unidose, destinée à l'administration au patient. Il permet de retrouver sur chaque unité de prise les mentions nécessaires à l'identification et à l'utilisation de la spécialité pharmaceutique en contribuant ainsi à sa traçabilité et à sa conservation.

Remarques :

- 1) Un conditionnement unitaire n'est pas une dose individuelle. Il est important de différencier :
 - le conditionnement individuel d'une unité de prise d'un médicament et,
 - le conditionnement approprié d'un médicament destiné à l'administration en une seule fois à un patient en conformité à la prescription médicale.Exemple : un comprimé de paracétamol conditionné dans une alvéole qui isolément est totalement identifiable est un conditionnement unitaire, deux comprimés de paracétamol correspondant à la prescription de 1g de paracétamol par prise est une dose individuelle.
- 2) Il est souhaitable que l'unité commune de dispensation (UCD) soit la plus proche possible de l'unité commune d'administration.
Pour certaines formes et/ou dosages, il est bien évident que la dose individuelle sera différente de la dose contenue dans le conditionnement unitaire d'une spécialité. Dans certains cas (certains principes actifs et certains dosages), un recours aux solutions suivantes pourra être envisagé :
 - délivrance de la plus petite quantité possible de médicament,
 - opération galénique, type préparation magistrale.
- 3) Le conditionnement unitaire se distingue du conditionnement extérieur et du conditionnement primaire prévus par la réglementation. Le conditionnement unitaire peut-être assimilé à un conditionnement primaire s'il est destiné à être présenté à l'unité. On parle, alors de présentation unitaire si ce conditionnement à l'unité est vendu en tant que tel, en présence ou non d'un conditionnement extérieur.
Plusieurs conditionnements unitaires peuvent être présentés en bandes prédécoupées, l'ensemble constituant alors le conditionnement primaire.

Le champ d'application et le calendrier

Il serait souhaitable, dans la mesure du possible, d'évoluer vers un conditionnement unitaire pour toute spécialité pharmaceutique. En effet l'analyse des risques permet de montrer que la dispensation à délivrance nominative nécessite des présentations en conditionnement unitaire :

- avant tout pour des raisons de **sécurité sanitaire** : sécurisation de l'identification de l'unité et de ses conditions de conservation, absence de risque de surdosage,
- en terme d'**économie de santé** : pas d'opérations chronophages de déconditionnement et de reconditionnement, pas de gaspillage des médicaments non utilisés, pas d'investissement en équipement et matériaux de conditionnement.

Les trois priorités suivantes ont été ciblées :

- **les médicaments présentés sous forme orale sèche,**
- **les formes autres que les formes orales sèches,**
- **les formes fractionnables.**

Un état des lieux auprès des adhérents du Leem a été demandé, afin de déterminer quelles sont les spécialités pharmaceutiques présentées actuellement en conditionnement unitaire et de vérifier la faisabilité au cas par cas de la mise à disposition pour les priorités ciblées. Dans le cas où des spécialités ne pourront être disponibles en conditionnement unitaire, les raisons seront justifiées.

1) Les médicaments présentés sous forme orale sèche

Les spécialités pharmaceutiques concernées sont :

- spécialités contenant des **stupéfiants** et des substances en **liste I et II** et les spécialités contenant des principes actifs à marge thérapeutique étroite non classés comme substances vénéneuses.
- spécialités présentées sous une forme galénique et/ ou contenant un principe actif **sensible à l'humidité, la température ou la lumière** (ex : comprimé effervescent, orodispersible, lyophilisats oraux,.....)
- spécialités non comprises dans les deux cas précédents mais dont le **nombre d'unités UCD est $\geq 5\ 000\ 000$ unités**. Il s'agit dans ce cas de cibler des spécialités autres que celles inscrites en liste I et II mais couramment prescrites à l'hôpital afin d'éviter des déconditionnements et reconditionnements fréquents. Il s'agit des médicaments contenant les principes actifs et associations de principes actifs suivants :
 - o Acide folique (vitamine B9) 5 mg
 - o Anetholtritione 25 mg
 - o Potassium chlorure 600 mg
 - o Fumarate ferreux 200 mg
 - o Paracétamol
 - o Phloroglucinol en association avec le triméthylphloroglucinol
 - o Pyridoxine (vitamine B6) en association avec la thiamine (vitamine B1)
 - o Trimétazidine dichlorhydrate 35 mg

La disponibilité des conditionnements unitaires pour les formes orales sèches est prioritaire. Il est nécessaire qu'un approvisionnement pour les futures campagnes d'achats soit rendu possible par les industriels dès que possible pour les formes non existantes actuellement, compte tenu des délais incompressibles pouvant découler des contraintes de développement ou d'adaptation du processus de production.

2) Les formes autres que les formes orales sèches

Il est souhaitable d'étendre le conditionnement unitaire aux autres formes, en particulier les préparations liquides multidoses ou semi-solides pour la voie orale et les spécialités destinées aux autres voies d'administration.

Sont particulièrement concernées les spécialités pharmaceutiques contenant des substances vénéneuses.

Les formes galéniques considérées sont notamment les suivantes :

- pour la voie orale
 - o préparations liquides
 - o préparations semi-solides
- pour la voie topique
 - o préparations liquides et semi-solides pour application cutanée
 - o préparations buccales
 - o préparations vaginales
- pour les autres voies
 - o préparations parentérales
 - o préparations ophtalmiques
 - o préparations rectales

D'une manière générale, en cas de difficulté technique (collyres unitaires de taille très réduite) ou si la mise au point de conditionnement unitaire n'est pas adaptée à l'administration (gouttes buvables, posologie fonction de la surface corporelle), il est recommandé de développer des dispositifs d'administration (accessoires) plus pratiques avec l'identification de la spécialité pharmaceutique sur l'accessoire.

Pour les formes autres que les formes orales sèches, il est hautement souhaitable que des conditionnements unitaires soient disponibles pour :

- les formes déjà présentées en conditionnements unitaires actuellement mais non conformes au présent cahier des charges,
- les collyres et les solutions injectables contenant des substances vénéneuses.

Sauf circonstances particulières, l'échéance de réalisation pourrait être fixée au premier janvier 2010.

3) Les formes fractionnables

On entend par formes fractionnables, les médicaments nécessitant d'être fractionnés pour être administrés. Une attention particulière devrait être portée sur les médicaments contenant des principes actifs à marge thérapeutique étroite.

Dans ce cadre, il serait fortement souhaitable, que les anti-coagulants et psychotropes soient présentés en conditionnements unitaires correspondant aux **fractions d'unités de la forme sécable**. Ceci permettra de répondre au besoin de dispensation à délivrance nominative et de prévenir ainsi le risque accru de toxicité pour ces médicaments en cas d'erreurs de dispensation.

Il est souhaitable que les industriels puissent développer, pour les formes orales sèches sécables d'anticoagulants et de psychotropes, des présentations en conditionnement unitaire de nouveaux dosages correspondants à des fractions (quart, demi..) des spécialités sécables présentes sur le marché.

L'étiquetage

Il est recommandé pour chaque conditionnement unitaire que soient facilement identifiables les conditions usuelles d'utilisation. L'identification doit répondre aux obligations réglementaires, éviter les confusions et apporter l'information aux utilisateurs.

Les mentions minimales réglementaires ou recommandées

- Dénomination du médicament
 - Dénomination commune (DC) si le médicament ne contient qu'un seul principe actif et que sa dénomination est un nom de fantaisie
La directive 2001/83/CE en cours de transposition en droit interne par voie de décret prévoit que la DC doit figurer si le médicament contient jusqu'à 3 principes actifs.
En cas d'existence d'un nom de fantaisie, il est préférable de mettre en exergue et en premier la dénomination commune dans une taille de caractères au moins équivalente.
La DC sera exprimée conformément au mode retenu dans l'AMM. La DC doit être en adéquation avec le dosage indiqué : par exemple, la DC sera exprimée en base lorsque l'expression du dosage est en base.
- Dosage
Il sera utile de se conférer, le cas échéant, aux recommandations relatives à l'harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables
- Forme pharmaceutique
- Voie d'administration pour toutes les formes autres que les formes orales sèches
- Date de péremption et numéro de lot
- Code d'identification UCD

Les mentions facultatives

- Le nom du laboratoire pharmaceutique, lorsque le nom du médicament permet de retrouver le nom du laboratoire exploitant

- Forme pharmaceutique lorsque la voie d'administration permet à l'utilisateur de l'identifier
- Les précautions d'emploi, sauf lorsqu'elles sont nécessaires au bon usage du médicament (exemple : précision de la forme galénique « à croquer »)
- Mentions réglementaires liées à la présence de substances vénéneuses
 - « uniquement sur ordonnance » : lorsque le médicament est contenu dans un emballage extérieur conforme aux dispositions réglementaires, cette mention n'est pas obligatoire pour les conditionnements primaires ne contenant qu'une dose d'utilisation
 - « Respecter les doses prescrites » : lorsque le médicament est contenu dans un emballage extérieur conforme aux dispositions réglementaires, cette mention n'est pas obligatoire pour les ampoules ou autres petits conditionnements pour lesquels l'apposition de cette mention ne permettrait pas une lisibilité optimale.
- Numéro d'identification administrative appelé code CIP : ce code est obligatoire uniquement sur le conditionnement extérieur ou sur le conditionnement primaire en l'absence de conditionnement extérieur.

Le conditionnement

Chaque unité conditionnée doit constituer une entité aisément séparable des autres unités identiques et doit répondre aux critères suivants :

- **Facilité d'extraction de la forme pharmaceutique : la dose de médicament doit être facilement extraite de son conditionnement,**
- **Identification sans ambiguïté,**
- **Sécurité de l'administration,**
- **Stabilité de la forme galénique (température, humidité, lumière)**
- **Stabilité du ou des principes actifs (température, humidité, lumière).**

1) Les formes orales sèches

Le choix du conditionnement doit faire appel successivement aux deux critères suivants :

1. Conservation du médicament,
2. Identification du médicament, en particulier compatibilité avec le marquage permettant la lecture automatique.

Les dimensions sont imposées par les mentions exigibles et le marquage. En raison de leur coût moins élevé, de leur volume de stockage plus faible, de leur ouverture plus aisée, les **réipients « éclatables »** sont préférés aux récipients à ouverture pelables ou aux "strep seal" lorsque ces derniers ne sont pas jugés nécessaires.

Les conditionnements unitaires peuvent être présentés par **bandes prédécoupées**, la mise à disposition de présentations déjà découpées n'est pas jugée indispensable.

2) Les formes autres que les formes orales sèches

Celles-ci concernent, sauf exception, les formes liquides en flacons multi-doses

2.1. Les préparations orales liquides ou semi-solides

Pour les formes orales liquides ou pâteuses, une des présentations industriellement la moins coûteuse est le sachet adapté à la posologie. Celle-ci doit être standardisée, ce qui peut imposer une étude de la posologie moyenne prescrite.

Les récipients doseur de type "gobelet" (aluminium ou plastique) restent envisageables par l'industriel s'il les juge nécessaires. Dans ce cas, il serait souhaitable d'identifier le nom de la spécialité pharmaceutique (au minimum DC et dosage).

Une attention particulière doit être portée à la lisibilité au marquage permettant la lecture automatique du code d'identification du fait de l'absence de surface plane. Il est nécessaire que la présentation de regroupement (conditionnement extérieur) tienne compte de la posologie.

2.2. Les autres formes

Bien qu'elles doivent être envisagées au cas par cas, le conditionnement unitaire devrait être généralisé et évoluer vers les plus petits conditionnements possibles pour limiter les recours aux formes multidoses.

Préparations ophtalmiques et rectales (collyres et suppositoires)

La présentation par tout moyen approprié devra permettre l'identification du contenu et, plus particulièrement, un à-plat suffisant destiné au marquage permettant la lecture automatique du code UCD.

Préparations pour la voie topique (pommades, crèmes, gels, pâtes) :

Une des solutions industrielles est le sachet, mais l'absence de recul ne permet pas de donner des spécifications précises.

Les codes UCD et CIP

Le code UCD de série 900 000 est attribué par le CIP (Club Inter Pharmaceutique) pour chaque unité de dispensation d'une spécialité pharmaceutique, quelle qu'elle soit.

Il n'est pas exigé dans le cadre de l'AMM mais fondamental dans la gestion des unités de médicaments dispensés au sein des établissements de santé et permet l'automatisation des opérations de contrôle en cas de marquage permettant une lecture automatique.

Le code CIP, exigé dans le cadre de l'AMM, doit apparaître sur le conditionnement extérieur ou à défaut sur le conditionnement primaire. Une codification à 13 chiffres vient d'être instituée par l'AFFSSaPS, en accord avec les parties concernées, et sera miniaturisée sous forme Data Matrix, permettant d'introduire des données supplémentaires par rapport au code-barres actuel : numéro de lot et date de péremption. Cette nouvelle codification sera mise en place progressivement par les industriels avant le 31 décembre 2010.

Certaines spécialités sont actuellement un marquage de type code-barres pour le code UCD. Il est fortement recommandé de prévoir des conditionnements unitaires avec l'apposition du code en clair et à l'aide d'un marquage de type Data-Matrix.

Quelles sont les dispositions de promotion prévues ?

- **Sensibiliser les directeurs d'hôpitaux et/ou responsables des achats dans les établissements de santé sur l'importance de prendre en compte la présentation unitaire dans leurs premiers critères de choix dans leurs procédures d'achats. Ainsi, la DHOS a mentionné son intention d'informer les établissements de santé sur la démarche en cours initiée par l'Afssaps. A cette occasion il sera rappelé tout l'intérêt que présente pour les établissements de santé, l'utilisation du conditionnement unitaire comme une des mesures de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse évitable et de garantie de sécurité pour le patient.**
- **Réaliser un bilan des pratiques, de préférence, dans les deux années qui suivent l'adoption de ce document.**
- **Porter le cahier des charges, après avis de la commission d'AMM à la connaissance de la HAS, accompagné d'un exposé des motifs, notamment au plan économique, afin que la commission de transparence puisse donner son avis sur la pertinence de retenir le critère « conditionnement unitaire conformément au cahier des charges établi » dans le cadre de l'agrément aux collectivités des spécialités pharmaceutiques.**
- **Porter à titre de contribution française le cahier des charges au niveau de la Commission Européenne Une enquête à ce sujet auprès des Etats-Membres serait utile, afin d'identifier les pratiques et aboutir à une harmonisation de celles-ci.**

Les commentaires de la section H

« Nous souhaitons tout d'abord exprimer notre profonde satisfaction de voir que l'AFSSaPS, en charge de ce dossier à la demande du Ministre, a pu, en un temps relativement court et en concertation avec l'ensemble des professionnels concernés, élaborer un projet très complet, argumenté et répondant à la nécessité de sécuriser le circuit des médicaments, tout en limitant leur gaspillage.

Nous souhaitons très vivement que le critère « conditionnement unitaire » soit reconnu pour l'agrément aux collectivités.

Nous pensons qu'il est peut-être nécessaire de faire ressortir la notion d'hygiène améliorée par la suppression des récipients multidoses (vrac) et des formes fractionnées. De même, est-il peut-être nécessaire de faire apparaître une priorité et/ou une mention particulière pour les médicaments anticancéreux et immunosuppresseurs, souvent conditionnés en récipients multidoses (vrac).

En termes d'homogénéisation et de normalisation de l'étiquetage des conditionnements unitaires et des conditionnements primaires, ils semblent nécessaires pour :

- la syntaxe des DCI des médicaments comportant plusieurs PA,*
- les dates limites d'utilisation,*
- les abréviations des formes galéniques.*

Enfin, le terme de « récipient multidose type « pilulier » ne nous paraît pas clair dans la mesure où dans les établissements de santé le terme de « pilulier » désigne la cupule dans laquelle sont préparés les médicaments destinés à un patient pour une prise. Nous préférons la notion de « flacon comportant du vrac ». »