

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE

Arrêté du 9 juin 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments vétérinaires

NOR: SANP0422019A

Le ministre de la santé et de la protection sociale et le ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche et des affaires rurales,

Vu 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 ;

Vu le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ;

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5132-8, L. 5143-2, L. 5143-3 et R. 5146-50-1 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en date du 31 mars 2004,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Les bonnes pratiques de préparation extemporanée de médicaments vétérinaires prévues à l'article R. 5146-50-1 du code de la santé publique auxquelles doivent se conformer les pharmaciens, les vétérinaires et les chefs de service de pharmacie et toxicologie des écoles nationales vétérinaires mentionnés à l'article L. 5143-2 ainsi que les utilisateurs agréés mentionnés à l'article L. 5143-3 du même code dans le cas de la préparation extemporanée des aliments médicamenteux sont décrites en annexe du présent arrêté.

Art. 2. – Les personnes visées à l'article 1^{er} disposent d'un délai de six mois à compter de la publication au *Journal officiel* de la République française du présent arrêté, pour se conformer aux dispositions figurant dans son annexe.

Art. 3. – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'alimentation sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 9 juin 2004.

*Le ministre de la santé
et de la protection sociale,*
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
W. DAB

*Le ministre de l'agriculture, de l'alimentation
de la pêche et des affaires rurales,*
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de l'alimentation,
T. KLINGER

A N N E X E

INTRODUCTION

L'objet de ce document est de définir les conditions générales de réalisation des préparations extemporanées vétérinaires et des préparations magistrales vétérinaires opposables aux personnes habilitées à les exécuter (pharmaciens d'officine, vétérinaires et chefs de service de pharmacie et toxicologie des écoles nationales vétérinaires mentionnés à l'article L. 5143-2 du code de la santé publique) ainsi qu'aux utilisateurs agréés pour la préparation extemporanée d'aliments médicamenteux dite « préparation à la ferme » mentionnés à l'article L. 5143-3 du même code.

Les bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments vétérinaires visent à renforcer la maîtrise de la qualité de ces préparations. Elles se présentent comme un ensemble de règles portant sur les conditions de préparation de manière non industrielle des médicaments vétérinaires et s'inscrivent dans un système global de sécurité sanitaire et d'assurance de la qualité du médicament vétérinaire en France.

Les préparations extemporanées vétérinaires entrant dans le champ d'application du présent arrêté sont celles définies au 1° de l'article L. 5143-1 du code de la santé publique. Il s'agit de tout médicament vétérinaire préparé au moment de l'utilisation, dont la réalisation est réservée aux personnes habilitées mentionnées à l'article L. 5143-2 ainsi qu'à celles agréées au titre de l'article L. 5143-3 du même code.

Ces dispositions excluent, par conséquent :

- la préparation de quantités incompatibles avec une utilisation immédiate ou avec la durée du traitement prescrit ;
- la sous-traitance de la préparation à un établissement pharmaceutique vétérinaire mentionné au 1° de l'article R. 5145-2 du code de la santé publique.

De plus, conformément à l'article L. 5143-4, ces préparations n'ont pas vocation à se substituer aux spécialités pharmaceutiques vétérinaires autorisées (AMM, ATU, enregistrement) puisque leur prescription ne peut intervenir qu'en l'absence de médicaments vétérinaires autorisés ou le cas échéant de médicaments à usage humain appropriés au cas considéré.

Pour les aliments médicamenteux, la combinaison de ces différentes notions conduit à dissocier également la production industrielle par un établissement pharmaceutique vétérinaire, mentionné au 11° de l'article R. 5145-2 du code de la santé publique, de celles réalisées par un utilisateur agréé. La fabrication des aliments médicamenteux dans ces établissements est soumise à des bonnes pratiques de fabrication spécifiques, prévues à l'article L. 5142-3 du même code.

Ainsi, il convient d'envisager les préparations extemporanées avec autant de rigueur que les préparations industrielles, particulièrement, pour ce qui concerne la qualité des matières premières, de la préparation et les conditions de réalisation qui doivent tenir compte des données scientifiques existantes et privilégier la protection du consommateur. Pour les préparations prescrites aux animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, toutes les substances pharmacologiquement actives incorporées doivent être inscrites aux annexes I, II ou III du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale.

Les préparations extemporanées vétérinaires, qui revêtent la forme de préparations individuelles ou de préparations en quantité, nombre d'unités ou volume adaptés au traitement d'un lot homogène d'animaux, posent des problèmes technologiques très différents et déterminés par :

- les formes galéniques ;
- le type de préparation (individuelle ou pour un lot homogène d'animaux) ;
- le nombre d'unités préparées.

En toutes circonstances, il appartient donc au responsable de l'exécution de ces préparations d'apprécier l'adéquation des moyens dont il dispose aux caractéristiques galéniques et aux contraintes technologiques de la préparation envisagée.

Outre cet arrêté, des dispositions à caractère général, figurant dans le code de la santé publique, le code rural ou d'autres textes réglementaires français ou européens peuvent interdire ou réglementer l'utilisation de certaines matières premières ou de certaines formes pharmaceutiques.

GLOSSAIRE

Aliment médicamenteux

(5° de l'article L. 5141-2 du code de la santé publique)

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

Article de conditionnement

Élément destiné à contenir le produit, à lui assurer une protection essentiellement physique et à porter les informations nécessaires à son emploi. Il participe ainsi à sa conservation, à son identification et à sa bonne utilisation. Les articles de conditionnement sont dits primaires ou extérieurs selon qu'ils sont destinés ou non à être en contact direct avec les produits.

Les silos de stockage des aliments médicamenteux ne peuvent être assimilés à des articles de conditionnement et sont soumis à des règles spécifiques d'identification et de mise en œuvre.

Assurance de la qualité

(Association française de normalisation)

L'assurance de la qualité est obtenue par la « mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise ».

Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Autorisation administrative mentionnée à l'article L. 5141-10 du code de la santé publique.

Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Autorisation administrative mentionnée à l'article L. 5141-5 du code de la santé publique.

Conditionnement

Ensemble des opérations qui, à partir du produit semi-ouvré et des articles de conditionnement, conduisent au produit fini.

Détenteur d'animaux

(Arrêté du 5 juin 2000 relatif au registre d'élevage)

Toute personne physique ou morale qui a la garde, à titre permanent ou temporaire, y compris durant le transport ou sur un marché, des animaux d'espèces dont la chair ou les produits sont susceptibles d'être cédés en vue de la consommation, à l'exception des animaux détenus aux seules fins de l'autoconsommation.

Dossier de préparation

Ensemble des données relatives à une préparation donnée, disponibles à tout moment et qui constituent l'historique de la préparation, de la mise en forme pharmaceutique, du conditionnement et des contrôles.

Etalonnage

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.

Exécutant

Personne effectuant la préparation extemporanée vétérinaire : la personne habilitée ou toute personne intervenant sous l'autorité de la personne habilitée avec une délégation expresse. Dans les pharmacies d'officine, il s'agit d'un pharmacien adjoint ou d'un préparateur en pharmacie. Chez les utilisateurs mentionnés à l'article L. 5143-3, il s'agit d'une personne expressément désignée par la personne habilitée.

Exploitation agricole

(Arrêté du 5 juin 2000 relatif au registre d'élevage)

Tout établissement, toute construction ou, dans le cas d'une exploitation à ciel ouvert, tout lieu, dans lequel des animaux sont détenus, élevés ou entretenus, même pour une très courte durée.

Installations

Locaux et équipements utilisés et agréés pour les opérations de préparation extemporanée d'aliments médicamenteux.

Lot homogène d'animaux

Animaux de même espèce, de même âge, de poids homogène, élevés ensemble dans les mêmes conditions, au sein d'une même exploitation, justiciables d'une même thérapeutique.

Matière première

Tout produit entrant dans la préparation d'un médicament vétérinaire, à l'exclusion des articles de conditionnement et des prémélanges médicamenteux, notamment les principes actifs, les substances auxiliaires diverses y compris les solvants, colorants, conservateurs, enveloppes de gélule...

Matières premières pour aliment des animaux

(Arrêté du 28 février 2000 relatif à l'agrément et à l'enregistrement de certains établissements et intermédiaires dans le secteur de l'alimentation animale)

Les différents produits d'origine végétale ou animale à l'état naturel, frais ou conservés et les dérivés de leur transformation industrielle, ainsi que les substances organiques ou inorganiques, comprenant ou non des additifs, qui sont destinés à être utilisés pour l'alimentation des animaux par voie orale, soit directement tels quels, soit après transformation pour la préparation d'aliments composés ou d'aliments médicamenteux pour animaux ou en tant que support des prémélanges.

Numéro de lot

Inscription (numérique, alphabétique ou alphanumérique) qui identifie un lot et permet de connaître, aux fins d'une éventuelle enquête, toute la série d'opérations de préparation, de conditionnement et de contrôle qui ont abouti à sa production.

Personne habilitée

Pharmacien ou vétérinaire répondant aux critères définis par l'article L. 5143-2 du code de la santé publique. Dans le cas d'un utilisateur agréé mentionné à l'article L. 5143-3 du même code, ce pharmacien ou vétérinaire est lié par convention à l'utilisateur et est mentionné dans l'arrêté d'agrément.

Prémélange médicamenteux

(4° de l'article L. 5141-2 du code de la santé publique)

Tout médicament vétérinaire préparé à l'avance possédant une AMM mentionnée à l'article L. 5141-5 du code de la santé publique ou une ATU mentionnée à l'article L. 5141-10 du même code et exclusivement destiné à la fabrication ultérieure d'aliment médicamenteux.

Préparation

Opérations de caractère technique recouvrant :

- la mise en forme pharmaceutique ;
- les conditionnements primaire et extérieur, le cas échéant ;
- l'étiquetage ;
- les contrôles.

Dans le cas des aliments médicamenteux, la préparation extemporanée regroupe les opérations de caractère technique concernant :

- le stockage des prémélanges médicamenteux, des matières premières, et, le cas échéant, le stockage des aliments médicamenteux préparés pendant la durée du traitement ;
- l'élaboration de l'aliment médicamenteux à partir de prémélange médicamenteux et de matières premières pour aliment des animaux ;
- l'étiquetage ;
- la distribution et l'administration à un lot homogène d'animaux ;
- les contrôles.

Préparation extemporanée vétérinaire

(1° de l'article L. 5143-1 du code de la santé publique)

Tout médicament vétérinaire qui est préparé au moment de l'utilisation.

Préparation magistrale

(2° de l'article L. 5143-1 du code de la santé publique)

Toute préparation extemporanée vétérinaire, réalisée selon une prescription et destinée à un animal ou à des animaux d'une même exploitation.

Préparatoire

Local (ou partie de local) réservé aux opérations de préparation et de contrôle des préparations magistrales et des préparations extemporanées à l'exception des préparations extemporanées d'aliments médicamenteux.

Procédure

Instruction écrite qui précise les opérations à effectuer, les précautions à prendre ou les mesures à appliquer dans un domaine donné, en rapport direct ou indirect avec le médicament.

Produit fini

Produit qui a suivi toutes les phases de préparation, prêt à être délivré et administré aux animaux. Les aliments médicamenteux préparés extemporanément sont délivrés sans conditionnement.

Qualification

Opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la préparation ou le contrôle donne les résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné.

Quarantaine

Situation de toute matière première, article de conditionnement ou produit fini qui ne peut être utilisé avant d'avoir fait l'objet d'une autorisation d'emploi par une personne habilitée au sein de la structure.

Registre des matières premières

Support papier ou informatique où sont consignées toutes les données relatives aux matières premières.

Registre des préparations

Support papier ou informatique où sont consignées toutes les données relatives aux préparations. Ce terme vise, dans l'ensemble du présent arrêté, indifféremment : le livre-registre d'ordonnances tel que défini à l'article R. 5092 du code de la santé publique ou tout registre spécifique pour les préparations tel que celui mentionné à l'article R. 5146-50-3 du même code.

Sous-traitance

Exécution par une personne ou un organisme indépendant dénommé, le sous-traitant, d'une opération pour le compte d'une autre personne physique ou morale, dénommée le donneur d'ordre.

Stockage

Opérations temporaires de détention d'une matière première jusqu'à son utilisation ou d'un produit fini jusqu'à sa délivrance ou son administration. Le stockage ne doit pas compromettre les qualités intrinsèques du produit stocké, ni être source d'une contamination ou nuire à son utilisation ultérieure.

Transport

Opérations assurant soit le transfert d'une matière première entre son lieu de stockage et le lieu de préparation, soit le transfert du produit fini de son lieu de préparation à son lieu de stockage ou d'utilisation. Le transport ne doit pas compromettre les qualités intrinsèques du produit transporté, ni être source d'une contamination ou nuire à son utilisation ultérieure.

Utilisateur agréé

(Art. R. 5146-50-2 du code de la santé publique)

Le détenteur professionnel d'animaux, appartenant à des espèces dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, qui a obtenu l'agrément mentionné à l'article L. 5143-3 pour un site donné et procédant lui-même à la préparation extemporanée de l'aliment médicamenteux destiné exclusivement aux animaux dont lui-même ou un de ses salariés assure la garde, l'élevage et les soins.

Première partie

Préparations extemporanées et magistrales vétérinaires hors aliments médicamenteux

1. Principes généraux

L'organisation générale de la préparation extemporanée vétérinaire doit être conçue de telle sorte que :

- la préparation réalisée et conditionnée soit conforme aux spécifications retenues ;
- la preuve soit apportée que l'ensemble des techniques et procédures prévues a été correctement mis en œuvre lors de chaque préparation, notamment pour en assurer l'homogénéité ;
- toutes omissions, contaminations dont les contaminations croisées, erreurs ou confusions soient évitées au cours des diverses opérations.

1.1. Opérations de préparation

Les opérations de préparation sont effectuées :

- dans le préparatoire entretenu selon des modalités précisées ;
- avec du matériel propre et faisant l'objet d'un entretien régulier ;
- par du personnel qualifié et compétent, spécialement formé, respectant les règles de prudence et d'hygiène définies ;
- avec des matières premières et des articles de conditionnement conformes aux spécifications retenues ;
- en respectant l'ensemble des instructions et techniques établies ;
- en consignait par écrit toutes les données utiles à la garantie de la qualité d'une préparation donnée.

1.2. Prévention des erreurs et contaminations croisées

Des précautions doivent être prises pour éviter tout risque d'erreurs, d'omissions, de confusions et de contaminations :

- une attention particulière doit être portée à la lecture de la formule de la préparation ;
- le contrôle du nom des matières premières entrant dans la préparation, de la posologie et des calculs visant à déterminer les quantités à mettre en œuvre est effectué par la personne chargée de l'exécution de la préparation, puis vérifié par la personne habilitée ;
- afin d'éviter des erreurs de manipulation, chaque opération est aussitôt visée par la personne l'ayant effectivement réalisée ;
- il ne peut être réalisé qu'une seule préparation à la fois ; toutefois si des préparations doivent être réalisées simultanément, des précautions particulières sont prises pour éviter confusions et contaminations ;
- il importe de veiller à ce que le personnel qui assure la préparation ne soit pas détourné de la continuité de son travail par des interruptions répétées ;
- il est recommandé de confier à une seule personne le suivi d'une même préparation.

2. Locaux et matériel

Des recommandations générales sont formulées ci-dessous. Certaines catégories de préparations peuvent nécessiter, du fait de leur spécificité, des précautions complémentaires.

En tout état de cause, les caractéristiques requises pour les locaux et le matériel doivent être adaptées aux éléments suivants :

- la forme galénique ;
- la type de préparation (notamment homéopathiques ou préparations à base de plantes) ;
- le nombre d'unités préparées.

2.1. Caractéristiques générales du préparatoire

a) Le préparatoire est réservé aux préparations extemporanées ou magistrales vétérinaires et à usage humain le cas échéant, ce qui exclut la possibilité d'y effectuer d'autres activités. Il est à l'écart des flux de personnel et de produits.

b) Les nécessités technologiques à prendre en compte quant à l'aménagement, aux matériaux utilisés pour les surfaces ainsi que l'équipement de base sont déterminantes pour évaluer l'adéquation du préparatoire aux préparations envisagées.

c) La superficie du préparatoire est suffisante pour éviter les risques de confusion et de contamination lors des différentes opérations de préparation. Il peut s'avérer nécessaire de disposer d'un local fermé, entièrement réservé aux opérations de préparation, notamment en fonction des quantités des préparations réalisées ou de leur nature particulière.

- d) Les surfaces (sols, plans de travail, murs, plafonds) sont lisses et faciles à nettoyer.
- e) Le préparatoire est convenablement aéré, éclairé et maintenu à température appropriée. Il est pourvu d'une alimentation en eau potable et muni des sources d'énergie nécessaires.
- f) L'entretien et le nettoyage sont prévus selon des modalités précisées par écrit. Il convient de veiller particulièrement à éviter tout encombrement et à évacuer, régulièrement et de manière adéquate, les déchets de toutes sortes.
- g) Le préparatoire est équipé de la manière suivante :
- un plan de travail de surface suffisante en matériau lisse et imperméable, facile à entretenir et à désinfecter, inerte aux colorants et aux substances agressives (acier inoxydable, revêtement plastique, etc.) ;
 - un bac alimenté en eau chaude et froide, en matériau lisse, résistant et muni d'un siphon antiretour ;
 - une zone pour entreposer les récipients et ustensiles à nettoyer après usage ;
 - un support parfaitement horizontal, stable et de surface suffisante pour disposer à demeure les balances ;
 - un plan réservé à la lecture et à la rédaction des documents et comportant la documentation réglementaire (pharmacopée, formulaire national, liste des substances vénéneuses, le code de la santé publique et les présentes bonnes pratiques), ainsi que toute autre documentation utile pour les préparations effectuées ;
 - des éléments de rangement de capacité suffisante pour entreposer, à l'abri de la poussière et si besoin de la lumière, tout ce qui est nécessaire aux préparations en cours et notamment :
 - le matériel propre ;
 - les matières premières ;
 - les articles de conditionnement ;
 - les documents de fabrication.

2.2. Caractéristiques générales du matériel

- a) Il importe que le matériel soit :
- adapté à l'usage auquel il est destiné et, si besoin, ait fait l'objet d'une qualification ;
 - conçu de façon à pouvoir être facilement nettoyé, désinfecté ;
 - conçu de façon qu'aucune des surfaces en contact avec le produit ne soit susceptible de porter atteinte à la qualité du médicament vétérinaire ou de ses composants ;
 - conçu de façon qu'aucun produit utilisé pour l'entretien ou le fonctionnement des appareils ne puisse souiller le médicament vétérinaire ou ses composants.
- b) Tous les éléments du matériel en contact avec les produits doivent être nettoyés de manière à éviter les contaminations d'un produit par un autre produit.
- c) Le matériel est maintenu propre et en bon état d'utilisation ou de fonctionnement. Des procédures précisent, en fonction du type de matériel, les modalités de nettoyage, d'entretien et de maintenance. Le matériel doit être nettoyé le plus rapidement possible après usage et au plus tard à la fin de la préparation. Dans l'intervalle de deux préparations, le matériel devra être protégé et stocké de manière à éviter les contaminations croisées.
- d) Tout appareil de mesure fait l'objet de contrôles réguliers et d'étalonnages, attestant l'exactitude des indications lues ou enregistrées. Le résultat de ces contrôles doit être consigné. Une vérification est effectuée, avant le début des opérations, sur tous les appareils qui le nécessitent, notamment les balances.

2.3. Locaux et parties annexes

Il convient de veiller à l'entretien régulier des vestiaires, sanitaires et lavabos mis à la disposition du personnel.

Des mesures sont prises en vue d'éviter les risques de contamination par le personnel au cours des opérations de préparation, notamment par la mise en place de moyens de nettoyage et de séchage hygiéniques des mains (des essuie-mains jetables peuvent par exemple être envisagés).

3. Personnel

Il comprend les exécutants des préparations extemporanées et magistrales vétérinaires et le personnel chargé de l'entretien des locaux et du matériel.

3.1. Qualification des exécutants

Les articles L. 5143-2 et L. 4241-1 du code de la santé publique réservent aux personnes habilitées (pharmaciens, vétérinaires, chefs de service de pharmacie et de toxicologie au sein des écoles nationales vétérinaires) et aux préparateurs en pharmacie, sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien, le droit de préparer extemporanément les médicaments vétérinaires.

Le code de la santé publique souligne le principe d'exercice personnel du pharmacien et l'obligation de surveillance de tous les actes qu'il n'accomplit pas lui-même (articles L. 5125-2 et L. 5125-20 du même code).

- Il en résulte que la préparation extemporanée des médicaments vétérinaires ne peut être réalisée que par :
- un pharmacien titulaire d'une officine ou un pharmacien adjoint ;
 - un préparateur ou un étudiant en pharmacie régulièrement autorisé, sous le contrôle d'un pharmacien cité ci-dessus dans le cadre du lieu d'exercice autorisé (officine) ;
 - un vétérinaire exerçant dans un cabinet, une clinique ou un centre hospitalier vétérinaire dans le cadre du lieu d'exercice déclaré (domicile professionnel d'exercice) mentionné à l'article R. 242-53 du code rural ;
 - le chef de service de pharmacie et de toxicologie au sein d'une école nationale vétérinaire.

De même, les opérations de contrôle (identification, dosage) qui requièrent une formation technique particulière sont effectuées par les personnes habilitées ci-dessus mentionnées ou, sous leur contrôle, par un personnel spécialement formé dans le domaine du contrôle.

3.2. *Organisation du travail*

Pour une bonne organisation du travail, il appartient à la personne habilitée d'apprécier la compétence et l'expérience requises pour les différentes étapes de la préparation, pour le contrôle des médicaments et pour l'entretien des locaux et du matériel et de préciser clairement, si possible par écrit, les attributions du personnel.

Un pharmacien peut confier tout ou partie de la surveillance des opérations à un pharmacien adjoint.

3.3. *Formation du personnel*

Il appartient à la personne habilitée de veiller à la formation et à la mise à jour périodique des connaissances des personnes intervenant à tous les stades de la préparation et du contrôle des médicaments vétérinaires ou de l'entretien du matériel et des locaux.

Le personnel est formé aux exigences de qualité, en soulignant notamment les risques d'erreurs. La formation du personnel est adaptée en permanence au niveau de chacun, en fonction des tâches qui lui sont confiées.

3.4. *Hygiène du personnel*

La personne habilitée élabore un ensemble de règles d'hygiène, sous forme d'un document écrit qui est porté à la connaissance du personnel.

Ces règles prévoient notamment :

- l'interdiction de manger et de fumer dans le préparatoire ;
- l'utilisation des vestiaires pour déposer les effets et objets personnels ;
- le port d'une tenue adaptée et définie en fonction des types de préparations ;
- le renouvellement régulier de cette tenue et chaque fois que cela est nécessaire ;
- l'éviction temporaire du préparatoire des personnes présentant des affections ou des lésions de la peau, risquant d'entraîner une contamination.

4. **Matières premières et articles de conditionnement**

La personne habilitée doit porter une attention particulière à l'origine et à la qualité des matières premières, tout particulièrement à la qualité de l'eau utilisée. Pour les articles de conditionnement et les étiquettes, la personne habilitée vérifie leur identité de façon à éviter toute confusion. Elle s'assure de leur stockage dans des conditions adaptées et que leur manipulation intervienne en prenant les précautions appropriées.

L'utilisation de matières premières conformes à la pharmacopée européenne ou française doit être privilégiée. Le recours au déconditionnement de spécialités pharmaceutiques vétérinaires ou à usage humain est limité aux conditions prévues par le décret n° 82-812 du 22 septembre 1982 portant application de l'article L. 626 du code de la santé publique relatif à l'usage des substances vénéneuses.

4.1. *Matières premières*

a) Réception - quarantaine.

A leur réception, les matières premières sont enregistrées et mises en quarantaine jusqu'à la décision d'acceptation ou de refus qui fait suite au contrôle de conformité.

Chaque récipient est examiné pour en vérifier l'intégrité et l'étiquetage.

Il importe d'éliminer tout risque de confusion entre matières premières acceptées et matières premières en quarantaine par une procédure appropriée (apposition de la référence de contrôle sur l'étiquette au moment de l'acceptation de la matière première).

b) Contrôles d'identité et de conformité.

Toute matière première entrant dans une préparation extemporanée ou magistrale vétérinaire doit avoir fait l'objet d'un contrôle de conformité à des spécifications préétablies telles que les monographies de la pharmacopée européenne ou française lorsqu'elles existent :

- dans le cas de matières premières contrôlées par un établissement pharmaceutique, l'assurance du contrôle de la qualité pharmaceutique est apportée par une référence de contrôle ou éventuellement une attestation du pharmacien ou vétérinaire responsable de l'établissement ;
- dans le cas de matières premières non contrôlées par un établissement pharmaceutique, la personne habilitée doit procéder, ou faire procéder, au contrôle analytique complet.

Dans les deux cas, il appartient à la personne habilitée de vérifier l'identité des matières premières fournies. Les matières premières sont alors affectées d'une référence de contrôle propre au préparatoire, qui est portée sur le registre des matières premières et sur l'étiquette du récipient.

Les matières premières refusées sont soit renvoyées aux fournisseurs dans les plus brefs délais, soit détruites.

c) Etiquetage.

L'étiquetage des matières premières doit être parfaitement lisible, précis et rédigé en français. Une référence portée sur l'étiquette (numéro d'ordre) doit permettre à tout moment de retrouver l'origine et la qualité de la matière première considérée. La date de réception des matières premières doit être mentionnée sur le récipient ainsi que la date limite d'utilisation ou de recontrôle éventuel.

d) Stockage.

Sans préjudice des dispositions relatives aux substances vénéneuses, les matières premières identifiées et acceptées sont stockées dans des conditions assurant l'absence de contamination croisée et leur bonne conservation physico-chimique et microbiologique.

Une attention particulière doit être portée à la nature du conditionnement de livraison et à son adéquation au stockage. En cas de changement de conditionnement, il importe de veiller à ne pas mélanger plusieurs lots de matière première dans un même récipient.

La personne habilitée doit être particulièrement vigilante sur la rotation des stocks de matières premières et doit veiller à utiliser les matières premières dont la date limite d'utilisation est la plus proche.

4.2. *Articles de conditionnement*

A leur réception, les articles de conditionnement sont enregistrés, vérifiés et stockés dans des conditions appropriées.

Les textes des articles imprimés doivent être vérifiés.

5. Préparation

L'organisation générale de la préparation doit être conçue de manière à éviter toute erreur, confusion, omission et contamination (notamment les contaminations croisées), en respectant les techniques et procédures élaborées. Une attention particulière doit être portée à la stabilité de la préparation.

5.1. *Dispositions préalables*

Avant d'entreprendre une préparation, il est vérifié que :

- il ne subsiste dans la zone de travail aucune matière première, article de conditionnement, document ou produit se rapportant à une autre préparation et pouvant entraîner une confusion ;
- le local a été convenablement nettoyé ;
- le matériel nécessaire à la préparation est en place, en bon état et propre ;
- tous les documents nécessaires à la préparation sont disponibles ;
- les matières premières et articles de conditionnement nécessaires acceptés sont à disposition, sans confusion possible.

5.2. *Opérations de préparation*

a) Mise en œuvre des matières premières.

L'identité et la péremption des matières premières lors de leur sortie et de leur remise en place sont contrôlées par le personnel qualifié.

La pesée des principes actifs fait l'objet d'une surveillance toute particulière. Il est procédé à une vérification de la pesée.

La référence de chaque matière première et les quantités respectivement mises en œuvre sont consignées dans le dossier de préparation.

b) Mise en forme pharmaceutique.

Les récipients contenant des produits semi-ouvrés ne doivent pas demeurer en attente sans être munis d'un étiquetage permettant leur identification.

Tout écart notable observé entre le rendement théorique attendu et le rendement effectif doit être justifié. Les conditions optimales de conservation du médicament vétérinaire considéré doivent être prises en compte pour la détermination de la quantité préparée. Les facteurs limitants sont notamment liés à la nature et aux propriétés des constituants, au nombre d'animaux concernés, à la posologie individuelle et à la durée du traitement mentionnés sur l'ordonnance.

c) Conditionnement et étiquetage.

L'attention des exécutants doit être appelée sur les risques d'erreurs inhérents aux opérations de conditionnement, et tout particulièrement aux opérations d'étiquetage. Une vigilance toute particulière doit donc être exercée au moment du conditionnement des produits.

Les articles de conditionnement et les étiquettes doivent être contrôlés lors de leur sortie par le personnel qualifié.

Il importe de veiller à une juste adéquation des conditionnements primaires à l'utilisation du médicament vétérinaire. La quantité de médicament vétérinaire par unité de conditionnement doit être évaluée en relation avec la stabilité de la préparation, la posologie et la durée du traitement.

Pour un bon usage de la préparation extemporanée vétérinaire, la durée maximale de conservation et d'utilisation des préparations doit être évaluée. La date de préparation doit figurer en clair sur le conditionnement. La date limite d'utilisation doit être indiquée. La durée de conservation est établie en fonction de la connaissance de la stabilité de la préparation. Cette date limite d'utilisation doit être inférieure à celle des matières premières et permettre de couvrir la durée du traitement.

L'étiquette des préparations magistrales et extemporanées vétérinaires doit comporter les mentions suivantes :

1. Le nom et l'adresse de la personne habilitée qui a réalisé la préparation (officine, domicile professionnel du vétérinaire) ;
2. Le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier ;
3. le temps d'attente s'il est nécessaire (même s'il est égal à zéro) ;
4. La posologie et le mode d'emploi ;
5. Toute précaution particulière d'utilisation de la préparation et de conservation si nécessaire ;
6. La date limite d'utilisation ;
7. La mention « à usage vétérinaire » ;
8. Les mentions relatives à la réglementation des substances vénéneuses.

5.3. *Contrôle du produit fini*

Une vérification documentaire est assurée avec enregistrement des données prévues dans le dossier de préparation avant de libérer le médicament.

Le contrôle du produit fini doit comporter au minimum un examen approfondi des caractères organoleptiques.

Le dosage du principe actif est réalisé sur les préparations destinées à des lots homogènes d'animaux.

Dans le cas d'une préparation destinée au traitement d'un lot homogène d'animaux, il est conseillé de conserver un échantillon au moins deux mois.

5.4. *Matières premières et préparations dangereuses*

Certaines substances inflammables, dangereuses ou peu stables doivent être manipulées avec des précautions particulières, précisées par écrit.

Une attention particulière doit être portée dans le cas de la réalisation de préparations à partir de substances présentant une toxicité avérée. Les conditions de mise en œuvre et de manipulation doivent être une préoccupation constante de la personne habilitée. Une évaluation du niveau de risque doit être faite au cas par cas afin de mettre en œuvre les moyens de prévention adéquats.

Ces moyens sont au minimum le port de protection individuelle par l'exécutant, le respect des procédures établies, l'utilisation d'un local réservé avec du matériel de sécurité. Ils peuvent s'étendre, outre les précautions précédentes et lorsque des risques d'inhalation sont identifiés, à l'utilisation d'équipements de protection collective comme des hottes ventilées.

6. Documents

Les documents font partie intégrante du système d'assurance de la qualité des préparations extemporanées vétérinaires.

Ils ont pour objet :

- de préciser les procédures générales ;
- de formaliser par écrit les instructions particulières de préparation ou de contrôle ;
- de recueillir des informations sur les opérations de préparation et de contrôle mises en œuvre et de permettre l'évaluation de la qualité des préparations réalisées ;
- de reconstituer l'historique de chaque préparation.

6.1. *Principes généraux*

Les documents sont établis, datés et signés par la personne habilitée. Ils sont connus des exécutants et rédigés de façon à être parfaitement compréhensibles.

Afin d'être utilisés efficacement, les documents :

- comportent un titre résumant clairement la nature et l'objet du document ;
- sont présentés sous un format d'utilisation aisée ;
- sont parfaitement lisibles, en particulier la lecture des chiffres et des symboles ne doit donner lieu à aucune ambiguïté ; les documents manuscrits ont un caractère exceptionnel ;
- présentent des indications claires et précises de chaque action à entreprendre ;
- sont régulièrement mis à jour ;
- sont facilement accessibles au personnel concerné.

Toute modification portée sur un document est datée et signée par la personne habilitée.

Il importe de veiller, notamment par un classement satisfaisant, à empêcher la présence simultanée de documents en vigueur et de documents périmés.

L'existence d'un registre réservé aux préparations doit être envisagée. Il complète et est cohérent avec l'ordonnancier mentionné à l'article R. 5092 du code de la santé publique.

6.2. *Procédures générales*

Elles concernent notamment :

- le nettoyage des locaux et du matériel ;
- la maintenance et l'entretien du matériel (balance par exemple) ;
- les mesures prises afin de limiter les contaminations croisées ;
- le choix des fournisseurs ;
- les règles d'hygiène ;
- les précautions à prendre lors de la manipulation de substances inflammables, dangereuses ou peu stables. (cf. point 5.4).

6.3. *Renseignements relatifs aux matières premières*

La liste des fournisseurs, les spécifications et les normes d'acceptation préétablies sont réunies et actualisées le cas échéant.

Toutes les entrées et sorties de matières premières sont répertoriées dans un registre.

Les documents établis à cette occasion doivent rassembler des informations permettant de s'assurer à tout moment de l'origine et de la qualité de chaque matière première selon la ligne directrice I A.

6.4. *Renseignements relatifs aux articles de conditionnement*

Les exigences de contrôle à la réception sont adaptées à la nature et à la destination des articles de conditionnement.

Pour l'enregistrement des articles de conditionnement, les mentions suivantes peuvent être envisagées :

- désignation de l'article ;
- date de réception ;
- mention du fournisseur ;
- quantité reçue ;
- éventuellement description et caractéristiques ;
- contrôles éventuels et décision d'acceptation.

6.5. *Dossier de préparation*

Les renseignements sont établis et recueillis sous la responsabilité de la personne habilitée, qui adopte une présentation sur la base du modèle figurant dans la ligne directrice I B.

Il convient que soient notés :

- le mode opératoire qui formalise toutes les instructions directement nécessaires à la préparation ;
- les données qui doivent permettre la reconstitution du suivi de la préparation et l'évaluation de sa qualité.

7. *Sous-traitance*

7.1. *Sous-traitance de la préparation*

Elle est exclue.

La réalisation d'une préparation magistrale par un pharmacien d'officine sur présentation d'une prescription vétérinaire ne relève pas de la sous-traitance.

7.2. *Sous-traitance du contrôle*

La personne habilitée peut confier, en tant que de besoin, la mise en œuvre de contrôles à un tiers, à l'exclusion de l'identification des matières premières (contrôles d'identité).

La répartition des analyses entre les deux parties doit être consignée par écrit.

Cette pratique n'exonère pas le donneur d'ordre de sa propre responsabilité.

Ces contrôles sont conformes aux spécifications préétablies. En tout état de cause, les méthodes décrites à la Pharmacopée sont suivies.

Tout bulletin d'analyse remis :

- précise les références du produit ;
- récapitule les résultats d'analyses ou d'essais ;
- porte la date d'analyse, les nom et qualité du responsable du laboratoire et sa signature.

LIGNE DIRECTRICE I A : MATIÈRES PREMIÈRES

Les données à conserver pour l'enregistrement et le contrôle des matières premières sont les suivantes :

- numéro d'ordre (numéro d'identification) ;
- désignation de la matière première ;
- fournisseur et numéro d'identification du lot ;
- date de réception, quantité reçue et nombre de contenants ;
- référence de contrôle ou attestation de l'établissement pharmaceutique fournisseur ou résultats des analyses essais réalisés par la personne habilitée ou sous-traités pour son compte ;
- éventuellement, caractères organoleptiques pertinents pour un contrôle rapide à la réception ;
- durée limite d'utilisation éventuelle après contrôle traduite en date limite d'utilisation pour chaque lot ; cette précision peut dans certains cas être apportée par les fournisseurs ;
- conditions particulières, s'il y a lieu, de stockage et de manipulation ;
- signature et qualité de l'exécutant du contrôle, décision d'acceptation ou de refus par tout moyen approprié et signature de la personne habilitée.

LIGNE DIRECTRICE I B : DOSSIER DE PRÉPARATION

Les données permettant de reconstituer l'historique de chaque préparation sont les suivantes :

1. Désignation de la préparation :
 - numéro d'ordre ;
 - dénomination ;
 - espèce de destination ;
 - effectif du lot homogène d'animaux à traiter ;
 - forme pharmaceutique ;
 - composition qualitative et quantitative complète (unitaire ou centésimale) ;
 - conditionnement (nature et quantité par unité de conditionnement, nombre d'unités de conditionnement) ;
 - date de la préparation ;
 - durée de conservation de la préparation.
2. Mise en forme pharmaceutique :
 - a) Formule complète de préparation qualitative et quantitative (quantités mises en œuvre, avec mention du numéro d'ordre de chaque composant) ;
 - b) Mode opératoire :
 - désignation du matériel et des récipients utilisés pour la préparation considérée ;
 - indication des valeurs des divers paramètres ayant une influence sur la préparation (ordre d'introduction des constituants, durée de mélange ou de dissolution, température de dissolution, durée de refroidissement par exemple) ;
 - mise en œuvre des matières premières et techniques de préparation ;
 - description des contrôles éventuels en cours de préparation ;
 - conditions de conservation des produits semi-finis éventuels ;
 - le cas échéant, indication de la quantité théorique de produit à obtenir et limites admissibles de rendement au stade final et, si nécessaire, aux stades intermédiaires ;
 - c) Signature et qualité de l'exécutant.
3. Conditionnement et étiquetage :
 - mode opératoire ;
 - renseignements concernant les mentions à faire figurer sur le conditionnement (cf. étiquetage 4.1, c).

4. Contrôle du produit fini :

- caractères organoleptiques ;
- normes d'acceptation ;
- résultats du contrôle, le cas échéant.

5. Décision de libération de la préparation :

Après examen de l'ensemble des données rassemblées, la personne habilitée qui assure le suivi des préparations prend par écrit la décision d'acceptation ou de refus de la préparation, décision datée et signée.

Deuxième partie

Préparation extemporanée des aliments médicamenteux par les utilisateurs agréés

1. Champ d'application

L'objet de cette partie est de décrire les conditions générales de préparation des aliments médicamenteux dite « préparation à la ferme », réalisée par un utilisateur agréé, sous l'autorité d'un pharmacien ou d'un vétérinaire lié par convention. Elle comporte un ensemble de règles sur les conditions de préparation de manière non industrielle des aliments médicamenteux destinés à l'exploitation ayant fait l'objet d'un agrément. Le vétérinaire ou pharmacien qui a autorité sur cette activité doit veiller au respect de ces règles pour la constitution du dossier d'agrément et à leur stricte application par la suite.

Cette partie des bonnes pratiques de préparation extemporanée concerne uniquement les utilisateurs mettant en œuvre des prémélanges médicamenteux pour la réalisation d'un aliment médicamenteux sous forme sèche (poudre ou granulés) ou sous forme humide (soupe ou buvée) dans le cas d'une prescription expresse du vétérinaire.

Dans le cas des aliments médicamenteux préparés et distribués sous forme humide, le matériel concerné par les bonnes pratiques inclut les circuits et dispositifs de transfert et de distribution de l'aliment médicamenteux aux animaux.

Ne sont pas concernées par ces bonnes pratiques la simple dilution ou mise en suspension d'un aliment médicamenteux préparé industriellement, pour en permettre l'administration en fonction de l'espèce animale destinataire.

Ces préparations extemporanées restent soumises aux règles générales relatives à la composition des aliments médicamenteux. Seuls peuvent être utilisés les prémélanges médicamenteux bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU. Il est donc exclu de mettre en œuvre, pour la préparation extemporanée d'aliments médicamenteux, une matière première pharmacologiquement active, un médicament vétérinaire autorisé sous une autre forme pharmaceutique (poudre orale, liquide ou suspension buvable par exemple).

L'agrément mentionné à l'article L. 5143-3 du code de la santé publique ne concerne qu'un utilisateur tel que défini dans le glossaire du présent arrêté. Ce dernier ne peut préparer que pour le site de sa propre exploitation désigné dans l'agrément, à destination d'un lot homogène d'animaux, toute sous-traitance de la préparation est exclue, de même que les préparations à l'avance ou en série.

Il importe, dans tous les cas, que la personne habilitée veille à l'adéquation des moyens, dont l'utilisateur dispose, aux préparations qu'il envisage de faire réaliser. Elle se reporte aux règles énoncées dans cette partie des bonnes pratiques extemporanées pour évaluer cette adéquation.

2. Principes généraux

Les présentes dispositions visent à obtenir un niveau optimal en matière :

- d'homogénéité ;
- de prévention des erreurs et des contaminations croisées ;
- de traçabilité ;
- d'exactitude des pesées ;
- de propreté et de lutte contre les nuisibles.

La maîtrise de l'ensemble de ces objectifs doit être recherchée et démontrée pour l'obtention de l'agrément et maintenue tout au long de l'activité.

3. Locaux et matériel

3.1. Caractéristiques des installations

Les opérations de préparation sont effectuées dans des locaux à l'abri des intempéries, de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des matières premières, des prémélanges et des matériels ainsi que pour permettre la réalisation dans de bonnes conditions des opérations de pesée et de mélange.

Les locaux doivent être convenablement aérés, éclairés et maintenus à température appropriée. Ils doivent être pourvus d'une alimentation en eau potable et des sources d'énergie nécessaires.

L'entretien et le nettoyage sont prévus selon des modalités précisées par écrit. Il convient de veiller particulièrement à éviter tout encombrement et à évacuer régulièrement et de manière adéquate les déchets de toutes sortes.

Des mesures de lutte contre les nuisibles doivent être mises en œuvre.

Le local de préparation doit être équipé d'armoires ou d'éléments de rangement de capacité suffisante pour entreposer, à l'abri de la poussière et si besoin de la lumière, tout ce qui est nécessaire aux préparations et notamment : le matériel propre, les documents de préparation.

Les prémélanges médicamenteux sont stockés dans un local fermant à clef dont l'accès est réservé à la personne habilitée et aux exécutants qu'elle a expressément désignés pour la préparation des aliments médicamenteux.

L'aménagement de ce local doit permettre d'éviter tout risque de confusion, en assurant la séparation et l'identification aisée des différents prémélanges.

La pesée des prémélanges médicamenteux doit être réalisée dans une zone réservée à cet effet, facile à nettoyer et maintenue régulièrement propre pendant les opérations. Cette zone est équipée d'un plan de travail et de tout équipement de pesée à la précision adaptée à l'usage prévu.

La zone d'incorporation des prémélanges médicamenteux doit être matérialisée physiquement, protégée et à l'abri de toute contamination, facile d'entretien. Elle doit en outre permettre la réduction des contaminations croisées dues notamment à la rétention des prémélanges médicamenteux dans le matériel.

3.2. *Caractéristiques générales du matériel*

a) Il importe que le matériel :

- soit adapté à l'usage auquel il est destiné et fasse l'objet d'une qualification pour la maîtrise de l'homogénéité (conformément à la ligne directrice II A) et pour la réduction des contaminations croisées (cf. ligne directrice II B) ;
- soit conçu de façon à pouvoir être facilement nettoyé et, le cas échéant, désinfecté notamment dans le cas du matériel de préparation et de distribution des aliments liquides ;
- soit conçu de telle sorte qu'aucune des surfaces en contact avec l'aliment médicamenteux ne soit susceptible de porter atteinte à sa qualité et qu'aucun produit utilisé pour l'entretien ou le fonctionnement des appareils ne puisse souiller l'aliment médicamenteux ou ses composants.

b) Le matériel est maintenu propre et en bon état de fonctionnement. Des procédures précisent, en fonction du type de matériel, les modalités de nettoyage, d'entretien et de maintenance ainsi que leur fréquence. Le matériel doit être nettoyé le plus rapidement possible après usage et au plus tard à la fin de la préparation.

Tout appareil de mesure et principalement l'équipement de pesée doit être validé en vue de l'agrément. Il fait en outre l'objet, de la part de l'exécutant, de contrôles réguliers et d'étalonnages. Ce contrôle est mis en œuvre au minimum une fois par mois à l'aide de poids réservés à cet usage, désignés comme « poids étalon ». Les poids étalon font l'objet d'un étalonnage annuel par une méthode appropriée. Le résultat de ces contrôles et étalonnages doit être consigné.

c) Les équipements sont installés pour permettre une incorporation aussi directe que possible du prémélange dans le mélangeur afin de limiter les dispositifs de transfert difficiles à nettoyer.

d) Pour limiter les contaminations croisées et ne pas altérer les aliments médicamenteux, le système de distribution doit permettre la vidange complète de la préparation et le rinçage du circuit de distribution. Ces opérations sont effectuées en fin de traitement du lot d'animaux. Le système de distribution doit être de préférence dédié à un seul lot homogène d'animaux pendant la durée du traitement par l'aliment médicamenteux.

4. **Personnel**

4.1. *La personne habilitée*

La personne habilitée assure les missions suivantes :

- elle désigne expressément les exécutants et s'assure de leur formation ;
- elle assure les commandes des prémélanges médicamenteux nécessaires pour le compte de l'utilisateur ;
- elle contrôle les prescriptions d'aliments médicamenteux effectuées par tout vétérinaire traitant pour l'élevage considéré ;
- elle inspecte et s'assure du bon entretien des locaux et du matériel ;
- elle valide les formules de fabrication, les procédures et documents nécessaires aux préparations et à leur contrôle notamment, la définition des incompatibilités et des procédures de rinçage ;
- elle vérifie à l'aide des bons de commandes de prémélanges médicamenteux et des enregistrements l'adéquation du stock physique de prémélanges médicamenteux avec le stock théorique ;
- elle assiste périodiquement à des opérations de préparation, notamment lors de changement du matériel ou de conditions de préparation ;
- elle valide par sondage les dossiers de préparation et les enregistrements.

La périodicité de ses interventions définie dans une convention doit être en tout état de cause adaptée aux caractéristiques de l'activité de l'utilisateur, notamment au tonnage d'aliments médicamenteux produits par an, aux modalités d'élevage et de suivi sanitaire des animaux de l'exploitation et aux caractéristiques du matériel. Elle est au moins mensuelle en période d'activité et allégée en l'absence de préparation.

4.2. *L'utilisateur*

L'utilisateur doit assurer au minimum :

- le recrutement du personnel exécutant nécessaire ;
- la mise à disposition des locaux et du matériel nécessaires à l'activité de préparation et en garantir le bon fonctionnement et la maintenance ;
- l'information sans délai de la personne habilitée de toute non-conformité survenue pendant les préparations effectuées en dehors de sa présence ;
- la réalisation des enregistrements et l'archivage des documents nécessaires ;
- la mise à jour de son dossier d'agrément et l'information de l'autorité administrative de toute modification des éléments de ce dossier.

4.3. *Les exécutants*

a) Les exécutants doivent être bien informés des bonnes pratiques de préparation extemporanée d'aliments médicamenteux applicables à leur participation.

b) Les exécutants ont accès aux procédures qui s'appliquent à leur participation. Il leur incombe de respecter les instructions données dans les documents qui leur sont fournis. Toute déviation par rapport à ces instructions doit être enregistrée et signalée directement à la personne habilitée.

c) Il incombe à tous les exécutants d'enregistrer les données brutes de manière rapide et précise, et d'assumer la responsabilité de la qualité de ces données.

d) Les exécutants doivent prendre les précautions d'hygiène nécessaires (port de vêtement et de protection adaptés) pour réduire au minimum les risques auxquels ils sont exposés et pour assurer la qualité de la préparation. Ils doivent avertir les personnes compétentes de toute altération de l'état de santé ou affection dont ils ont connaissance et qui peut influencer sur la préparation. Cette déclaration permet à la personne habilitée de statuer en connaissance de cause sur une exclusion momentanée des opérations où leur intervention pourrait nuire à la préparation.

5. **Matières premières et prémélanges médicamenteux**

5.1. *Prémélanges médicamenteux*

a) Sources d'approvisionnement.

La préparation d'aliments médicamenteux ne peut être réalisée qu'à partir de prémélanges médicamenteux ayant reçu une AMM ou une ATU délivrée par l'AFSSA. Ces prémélanges médicamenteux sont acquis directement auprès des exploitants, dépositaires ou des distributeurs en gros autorisés.

b) Commandes.

Les commandes sont établies et signées par la personne habilitée. Leur fréquence est adaptée à la mise en œuvre des traitements préventifs ou curatifs en tenant compte des délais habituels d'approvisionnement et afin de limiter le volume et la durée de stockage.

c) Réception.

A leur réception, les prémélanges médicamenteux sont enregistrés (nom, numéro de lot, quantité, date de péremption), chaque récipient est examiné pour en vérifier l'intégrité et l'étiquetage.

d) Gestion des stocks.

La préparation des aliments médicamenteux doit intervenir au plus près de leur utilisation, le stock de prémélanges médicamenteux doit être réduit au minimum. L'organisation du stockage doit permettre une rotation fondée sur le principe « premier expiré-premier sorti », en tenant compte de la date de réception.

5.2. *Matières premières pour alimentation animale*

Les sources d'approvisionnement et l'utilisation des matières premières pour alimentation animale doivent être conformes à la réglementation en vigueur concernant l'alimentation animale.

6. **Préparation**

6.1. *Dispositions préalables*

Avant d'entreprendre une préparation, il est vérifié que :

- dans les zones de manipulation, il ne subsiste aucun prémélange médicamenteux, document ou produit se rapportant à une autre préparation, notamment celle qui précède ou qui doit suivre ;

- les zones ont été convenablement nettoyées ;
- le matériel nécessaire à la préparation est en place, propre et en bon état de fonctionnement ;
- tous les documents nécessaires à la préparation sont disponibles ;
- les matières premières et les prémélanges médicamenteux nécessaires sont à disposition, sans confusion possible ;
- la formule de l'aliment médicamenteux à préparer ne comporte qu'un seul prémélange médicamenteux ; toutefois, des aliments médicamenteux peuvent être fabriqués à titre exceptionnel, sur prescription spécifique d'un vétérinaire, lorsqu'il n'existe aucun prémélange médicamenteux autorisé pour la maladie à traiter ;
- l'aliment utilisé dans la préparation ne contienne pas le même antibiotique ou le même coccidiostatique en tant qu'additif que ceux utilisés comme principe actif dans le prémélange médicamenteux ;
- la formule de l'aliment médicamenteux permette d'administrer la dose de substances médicamenteuses prescrite dans une quantité d'aliments correspondant au moins à la moitié de la ration alimentaire journalière des animaux traités et, dans le cas de ruminants, correspondant au moins à la moitié des besoins journaliers en aliments complémentaires non minéraux ;
- la formule de préparation respecte le taux d'incorporation du prémélange médicamenteux prévu par l'AMM ou éventuellement celui prévu par la prescription dans la mesure où celle-ci est faite en application du principe de la cascade prévu à l'article L. 5143-4 du code de la santé publique.

6.2. Opérations de préparation

L'exécutant collecte et regroupe l'ensemble des matières premières et des prémélanges médicamenteux en s'assurant que la date de péremption du prémélange médicamenteux utilisé est compatible avec la durée du traitement par l'aliment médicamenteux préparé.

a) Organisation.

La succession de différentes préparations de la journée est organisée de manière à prendre en considération le risque de contamination croisée des lots ainsi préparés en fonction des incompatibilités liées :

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

Il convient d'éviter la préparation consécutive d'aliments médicamenteux et d'aliments de finition ou destinés à des espèces productrices en continu de denrées consommables (lait-œufs). Les incompatibilités ainsi définies par la personne habilitée sont enregistrées dans une procédure.

b) Pesée, incorporation, transfert.

La pesée du prémélange médicamenteux fait l'objet d'une surveillance toute particulière.

Les quantités mises en œuvre sont consignées dans le dossier de préparation ainsi que le(s) numéro(s) de lot du prémélange médicamenteux et l'identification des matières premières ajoutées.

Le prémélange médicamenteux est incorporé au cours du remplissage de la mélangeuse.

L'incorporation des prémélanges médicamenteux doit être réalisée après les opérations de broyage des aliments au plus près de la mélangeuse, ou, en tout état de cause, en limitant au minimum les opérations de transfert autres que gravitaires.

Le taux et les modalités d'incorporation des matières premières liquides ne doivent affecter ni la qualité du mélange, ni les possibilités de vidange de la mélangeuse (colmatage).

c) Mélange et vidange.

Avant l'opération de mélange, l'exécutant s'assure que la mélangeuse est vide et propre.

Le respect du temps de mélange, établi lors de la validation pour la formule donnée, est attesté par l'enregistrement de l'heure du début et de fin de fonctionnement de l'appareil dans le dossier de préparation.

d) Stockage de l'aliment médicamenteux.

Les stockages temporaires de l'aliment médicamenteux, en silos notamment, sont limités au minimum. Dans cette hypothèse, il convient de s'assurer que le silo a été vidé et qu'il est propre. Le silo doit être équipé d'un dispositif permettant d'apposer et de conserver une étiquette lisible de couleur bleue, conforme au code de la santé publique, jusqu'à la distribution ou l'élimination complète de l'aliment médicamenteux considéré.

Le silo doit être vidé à la fin du traitement et l'aliment médicamenteux restant détruit selon les règles applicables aux déchets pharmaceutiques.

e) Les circuits de distribution doivent être étudiés et entretenus de manière à faciliter leur nettoyage. Ils sont rincés entre deux préparations de produits incompatibles. Les dispositifs de captage des poussières doivent être aussi régulièrement entretenus.

7. Documents

L'utilisateur doit disposer sur le site des documents suivants, facilement accessibles et consultables par les exécutants :

- le dossier d'agrément mis à jour ;
- les procédures ;
- les enregistrements ;
- les dossiers de préparation.

7.1. Les procédures

Les procédures sont datées et visées par la personne habilitée.

Elles concernent notamment :

- la réception des matières premières et des prémélanges médicamenteux, le stockage et la gestion des produits ;
- les opérations de préparation comprenant les modalités d'incorporation de prémélanges médicamenteux et la gestion des incompatibilités ;
- la gestion des risques de contaminations croisées (succession des préparations, incompatibilités) ;
- le nettoyage du matériel et des locaux, en insistant sur la vidange des lots et la maîtrise des contaminations croisées ;
- la qualification et la maintenance du matériel (métrologie, mélangeuse).

7.2. Le dossier de préparation

Le dossier de préparation doit comprendre au minimum :

- la date de préparation ;
- l'identité et le paraphe de l'exécutant ;
- la nature de la préparation ;
- la référence à la prescription ;
- la formule de préparation théorique et réelle, le numéro de lot(s) du ou des prémélanges médicamenteux et leur identification ;
- l'heure de début et de fin de mélange ;
- tout écart par rapport à la procédure ;
- l'identification du produit fabriqué auparavant dans le matériel ;
- la date et la nature du nettoyage ;
- les quantités totales mises en œuvre et obtenues.

La constitution et l'archivage de ce dossier peuvent être assurés par un enregistrement spécifique dans la documentation ou les registres tenus au titre de l'alimentation animale.

LIGNE DIRECTRICE II A : ÉVALUATION DE L'HOMOGENÉITÉ DANS LES PRÉPARATIONS EXTEMPORANÉES D'ALIMENTS MÉDICAMENTEUX

1. Objectif

L'objectif de cette évaluation est d'étudier, en sortie du mélangeur, la répartition d'une substance médicamenteuse apportée par un prémélange médicamenteux dans un aliment médicamenteux, considérant que :

- les lots d'animaux traités sont homogènes ;
- les animaux ingèrent des quantités identiques ;
- la croissance régulière des animaux dépend d'une égale répartition du principe actif médicamenteux dans l'aliment médicamenteux.

L'aliment médicamenteux testé résulte d'une incorporation du prémélange médicamenteux :

- soit dans un aliment solide ;
- soit dans un aliment semi-liquide ;
- soit dans un aliment liquide (autre que l'eau de boisson).

La méthode consiste à :

- choisir la substance à analyser ;
- fabriquer un aliment médicamenteux contenant la substance choisie ;
- procéder à l'échantillonnage ;
- doser la substance dans les prélèvements ;
- analyser le résultat des tests sur les paramètres statistiques pertinents.

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

2. Etapes communes

a) Choix du traceur.

Ce choix sera opéré par la personne habilitée. La préférence doit être donnée à un traceur interne et dans la mesure du possible à une substance médicamenteuse. Elle doit être apportée par un prémélange médicamenteux bénéficiant d'une AMM et être incorporée dans les conditions fixées par l'AMM en se référant notamment aux tests d'homogénéité et de compatibilité réalisés par le titulaire de l'AMM.

Dans le cas du recours à un traceur externe, il doit être un réactif dûment calibré.

Le traceur doit pouvoir être dosé par une méthode exacte, reproductible et sensible, par exemple celle validée à l'occasion de l'AMM du prémélange médicamenteux.

b) Réalisation du test.

Le test doit être réalisé en présence de la personne habilitée qui supervise les opérations et vérifie le respect de la présente ligne directrice. Ce test peut être réalisé avec la contribution d'intervenants extérieurs à l'exploitation qui effectueront la partie analytique.

Le test doit être effectué en mettant en jeu l'ensemble du matériel destiné à l'incorporation du prémélange médicamenteux et à la distribution de l'aliment médicamenteux en utilisant les paramètres retenus pour les futures préparations (exemple : remplissage du mélangeur, temps de mélange...).

c) Méthode d'échantillonnage.

Le choix du nombre et de la taille des prélèvements constituant l'échantillon à analyser doit être fondé sur les recommandations des normes internationales relatives à la qualité (par exemple norme ISO 9001 ou NF ISO 5725-2).

Le nombre et la taille des prélèvements doivent être également représentatifs de la ration journalière d'un animal d'une espèce de destination de l'aliment médicamenteux sur l'exploitation. Ils tiennent aussi compte de la taille moyenne des lots d'aliment médicamenteux, du temps de préparation et de distribution.

Chaque prélèvement ne peut être inférieur à 500 grammes ou à 1 000 millilitres. Le nombre de prélèvements ne pourra être inférieur à dix.

d) Traitement des analyses.

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

e) Traitement des résultats.

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

Les résultats seront acceptables si :

- la concentration moyenne est comprise entre 90 % et 110 % de la concentration attendue ;
- le coefficient de variation total est inférieur ou égal à 5 %.

3. Incorporation de la substance ou du prémélange médicamenteux en phase solide ou liquide

a) Lieu de prélèvement.

Le prélèvement est effectué au plus près du dispositif d'incorporation. En cas de stockage intermédiaire de l'aliment médicamenteux, le prélèvement est effectué à la sortie du dispositif de stockage.

b) Méthode de prélèvement.

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

4. Incorporation de la substance ou du prémélange médicamenteux en phase semi-liquide

a) Lieux de prélèvement.

Dans le cas d'incorporation en phase semi-liquide, compte tenu des interconnexions entre l'appareil de mélange et le circuit de distribution ainsi que des phénomènes de sédimentation, on effectuera les prélèvements au lieu de distribution des préparations aux animaux.

Pour choisir les lieux de prélèvement, on identifiera tous les points de distribution susceptibles d'alimenter des animaux appartenant au lot homogène le plus large, pouvant être traités simultanément par une préparation extemporanée unique. La répartition des lieux de prélèvement prendra en compte les deux points extrêmes du système de distribution et un nombre de points intermédiaires régulièrement répartis.

b) Méthode de prélèvement.

Un prélèvement est réalisé à chacun des points de distribution préalablement définis et en l'absence d'animaux ou en bloquant leur accès.

Si le prélèvement est effectué avec un récipient intermédiaire, l'aliment médicamenteux est homogénéisé avant d'être transvasé dans le récipient d'expédition.

LIGNE DIRECTRICE II B : ÉVALUATION DE LA CONTAMINATION CROISÉE DANS LES PRÉPARATIONS EXTEMPORANÉES D'ALIMENTS MÉDICAMENTEUX

1. Objectif

L'application d'un test de contamination croisée ne peut se concevoir qu'après avoir analysé les risques et établi des procédures de maîtrise de la qualité du procédé et du produit. Ce test n'est que le reflet *a posteriori* de l'ensemble des mesures qualité prises pour lutter contre les contaminations croisées. Il ne peut intervenir qu'après la réalisation d'un test d'homogénéité.

2. Principe

Ce test doit être organisé selon les étapes suivantes :

a) Choix d'un traceur.

Le traceur doit être :

- de préférence un traceur interne et une substance utilisée dans la fabrication des aliments médicamenteux, comme un principe actif de prémélange médicamenteux ;
- dans le cas d'un traceur externe, il doit être absent des matières premières supports des lots utilisés pour le test ;
- incorporé à un taux suffisant compte tenu de son seuil de détection ;
- analysé par une méthode exacte, reproductible, sensible, d'un faible seuil de quantification ;
- stable par rapport au procédé de fabrication.

b) Réalisation des lots supports du test.

Le traceur doit être incorporé dans la fabrication d'un ou plusieurs lots d'aliments nommés lots traceurs. Ensuite, un ou plusieurs lots d'aliments sont fabriqués et distribués sur les mêmes équipements après avoir appliqué les mesures habituelles de vidange et de nettoyage ; ces lots sont nommés les lots collecteurs.

c) Prélèvement et traitement des échantillons.

Les échantillons doivent être prélevés sur les différents lots fabriqués traceurs et collecteurs pour rechercher les taux de traceur.

3. Méthode

Un lot traceur et un lot collecteur sont réalisés au minimum. La taille des lots doit être identique entre les lots traceurs et collecteurs et en tout état de cause compatible avec les volumes de préparation extemporanée habituellement traités dans l'exploitation.

Le choix du nombre et de la taille des prélèvements constituant l'échantillon à analyser doit être fondé sur les recommandations des normes internationales relatives à la qualité (par exemple, norme ISO 9001 ou NF ISO 5725-2).

Le nombre et la taille des prélèvements doivent être également représentatifs de la ration journalière d'un animal d'une espèce de destination de l'aliment médicamenteux sur l'exploitation. Ils tiennent aussi compte de la taille moyenne des lots d'aliment médicamenteux, du temps de préparation et de distribution.

Chaque prélèvement ne peut être inférieur à 500 grammes ou à 1 000 millilitres. Le nombre de prélèvements ne pourra être inférieur à dix sur le dernier lot traceur et sur chacun des lots collecteurs.

Les prélèvements sur les différents lots doivent être effectués aux mêmes lieux, de préférence dans des lieux de faible débit et déterminés par l'analyse de risque. Les prélèvements sont répartis tout au long de la vidange du dispositif d'incorporation de façon à avoir des échantillons représentatifs de l'aliment médicamenteux distribué aux animaux. En cas de stockage intermédiaire, certains prélèvements seront réalisés à la sortie du dispositif de stockage.

4. Traitement et analyse des échantillons

a) Traitement des échantillons.

Chacun des lots traceurs et des lots collecteurs est considéré comme un aliment différent.

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

Les échantillons de chaque lot collecteur sont répartis en trois échantillons moyens : un avec les 3 premiers, un avec les intermédiaires et un avec les 3 derniers.

b) Expression et interprétation des résultats.

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

La teneur du lot traceur de référence doit être comprise entre 90 et 110 % de la teneur de traceur incorporé. Les résultats de recherche de la concentration en traceur dans chaque lot (traceurs et collecteurs) pour tous les échantillons peuvent être exprimés selon les modalités suivantes :

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