

BULLETIN OFFICIEL

SOLIDARITE - SANTE

Bonnes pratiques

de distribution en gros

des médicaments à usage

humain et des produits mentionnés

à l'article L. 5136-1 du code

de la santé publique

N° 2000/9 bis

**Bonnes pratiques
de distribution en gros
des médicaments à usage humain
et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1
du code de la santé publique**

SOMMAIRE

Pages

ARRETE DU 30 JUIN 2000	1
INTRODUCTION	3
GLOSSAIRE	5
CHAPITRE Ier. - GESTION DE LA QUALITÉ	9
Assurance de la qualité de la distribution en gros	9
Bonnes pratiques de distribution en gros	10
CHAPITRE II. - PERSONNEL	11
Généralités	11
Champ d'action des pharmaciens	12
Formation	12
Hygiène du personnel	13
CHAPITRE III. - LOCAUX ET MATÉRIEL	15
Principe	15
Locaux	15
Stockage	16
Equipements et matériel	17
Systèmes informatisés	18
CHAPITRE IV. - APPROVISIONNEMENT, RECEPTION ET OPERATIONS DE STOCKAGE ET MANUTENTION DES PRODUITS	19
Approvisionnement	19
<i>Grossistes-répartiteurs</i>	19
<i>Fabricants, importateurs, exploitants, dépositaires, Grossistes- répartiteurs, autres distributeurs en gros</i>	20
Réception, stockage et manutention des produits	20
CHAPITRE V. - PREPARATION ET LIVRAISON DES COMMANDES	21
Principe	21
Prise de commande	21
Préparation des commandes et emballages	21
Livraison	22
CHAPITRE VI. - RETOURS DE PRODUITS NON DÉFECTUEUX, RÉCLAMATIONS, RAPPELS OU RETRAITS, PRODUITS CONTREFAITS, DESTRUCTION	25
Retours de produits non défectueux	25
Réclamations sur la qualité des produits	26
Rappels ou retraits	26
Produits contrefaits	27
Destruction	27
CHAPITRE VII. - DOCUMENTATION	29
Documents rendus obligatoires par la réglementation pharmaceutique	29
Documents liés au fonctionnement interne de l'établissement	29
Nature des documents	29
Rédaction, approbation/diffusion et gestion	30
Archivage	30
CHAPITRE VIII. – AUTO-INSPECTION	31
Principe	31
Modalités	31
Enregistrement	31
Suivi	31

ARRETE DU 30 JUIN 2000
relatif aux bonnes pratiques de distribution en gros des
médicaments à usage humain et des produits mentionnés à
l'article L. 5136-1 du code de la santé publique
NOR : MESPO022172A
(*Journal officiel* du 19 juillet 2000)

La secrétaire d'Etat à la santé et aux handicapés,
Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 5121-5, L. 5136-3 et R. 5115-2,

Arrête :

Article 1^{er}

Les bonnes pratiques de distribution en gros mentionnées aux articles L. 5121-5, L. 5136-3 et R. 5115-2 du code de la santé publique, auxquelles doivent se soumettre les établissements pharmaceutiques mentionnés aux articles L. 5124-2, L. 5124-7 et L. 5124-8, sont décrites en annexe au présent arrêté.

Article 2

Les dispositions du présent arrêté sont applicables six mois après la publication du présent arrêté au *Journal officiel* de la République française.

Article 3

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 30 juin 2000.

*La secrétaire d'Etat à la santé
et aux handicapés,*
DOMINIQUE GILLOT

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique se situe à un niveau élevé d'assurance de la qualité. Elle atteint ses objectifs en appliquant les bonnes pratiques de fabrication pour fabriquer des produits pharmaceutiques dont les essais ou expérimentations sont réalisés sous certaines conditions et dont la commercialisation est subordonnée à autorisation. Cette politique garantit que les produits pharmaceutiques mis sur le marché possèdent la qualité requise.

La directive du Conseil des Communautés européennes n° 95/25/CEE du 31 mars 1992 prévoit dans son article 10 que la Commission publie des lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments.

Ces lignes directrices ont été préparées après consultation d'experts du domaine pharmaceutique des différents Etats-membres. Elles ont été publiées au *Journal officiel* des Communautés européennes le 1^{er} mars 1994.

Les articles L. 5121-5 et L. 5136-3 qui ont transposé notamment l'article 10 de la directive précitée prévoient que la distribution en gros des médicaments et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé.

C'est en application de ces articles L. 5121-5 et L. 5136-3 que le présent guide, qui a été rédigé en adaptant aux spécificités françaises les dispositions des lignes directrices européennes, fixe les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain y compris ceux destinés à être expérimentés sur l'homme et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 du code de la santé publique.

Bien que ces derniers produits ne constituent pas des médicaments au sens de l'article L. 5111-1 du code de la santé publique, leur distribution en gros est soumise aux dispositions du présent guide. Ils ne peuvent en effet être mis sur le marché qu'après autorisation délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

DANS LA SUITE DU PRÉSENT GUIDE, LES TERMES « PRODUITS PHARMACEUTIQUES » SERONT UTILISÉS POUR DÉSIGNER À LA FOIS LES MÉDICAMENTS ET LES PRODUITS MENTIONNÉS A L'ARTICLE L. 936-1 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE.

Ce guide ne s'applique pas aux médicaments à usage vétérinaire.

Le présent guide est applicable aux établissements pharmaceutiques de distribution en gros de produits pharmaceutiques, aux exploitants chargés des opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, ainsi qu'aux fabricants et importateurs qui réalisent l'opération de distribution pour le compte des exploitants.

Le guide de bonnes pratiques de distribution en gros doit se lire en liaison étroite avec les dispositions du code de la santé publique et en particulier les articles R. 5105 à R. 5115-18. Ces dispositions ne sont rappelées dans le présent guide que lorsque cela apparaît indispensable pour la bonne compréhension du texte.

L'objectif du présent guide est de permettre de garantir la qualité des produits pharmaceutiques jusqu'à leur livraison au destinataire final. Il complète ainsi les dispositions des bonnes pratiques auxquelles sont soumis les établissements pharmaceutiques de fabrication et d'importation et constitue un des éléments de l'assurance de la qualité.

Ce guide rappelle les principes fondamentaux essentiels qui doivent être respectés en matière de distribution en gros des produits pharmaceutiques. Il définit un cadre d'organisation générale de toutes les opérations réalisées par les établissements pharmaceutiques effectuant la distribution en gros.; il fixe également les dispositions relatives à la disponibilité des produits pharmaceutiques, à la sécurité d'approvisionnement à la rapidité des livraisons et aux procédures de rappel.

Aux questions d'ordre général concernant les bonnes pratiques de distribution en gros abordées dans les huit chapitres de ce guide seront ajoutées des lignes directrices particulières apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activité plus spécifiques tel que par exemple la distribution en gros des gaz à usage médical.

Ces principes ne concernent ni les relations commerciales entre les différents acteurs de la distribution des médicaments ni les aspects concernant la sécurité des travailleurs.

*

* *

GLOSSAIRE

Au sens du présent guide et afin d'en faciliter la lecture, les définitions des différentes catégories de distributeurs en gros figurant à l'article R. 5106 du code de la santé publique ont été reprises dans ce glossaire.

Assurance de la qualité de la distribution en gros

Concept qui recouvre l'ensemble des mesures mises en oeuvre pour s'assurer que les produits pharmaceutiques sont distribués selon les normes permettant de respecter la qualité des produits.

Bonnes pratiques de fabrication

Principes définis par arrêté du ministre chargé de la santé et auxquels doivent se soumettre les établissements de fabrication et d'importation de produits pharmaceutiques. Ils garantissent que ces produits sont fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Ces principes sont également applicables aux établissements pharmaceutiques qui fabriquent des médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme. Ils garantissent que ces médicaments sont fabriqués et contrôlés selon les exigences prévues dans le dossier de spécification du médicament.

Contrefaçon

Produit copié de façon frauduleuse.

Dépositaire (*)

A la qualité de dépositaire toute entreprise se livrant d'ordre, et pour le compte d'un ou de plusieurs exploitants de produits pharmaceutiques, au stockage de ces produits dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Distributeur en gros à l'exportation

Toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de produits pharmaceutiques autres que les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme en vue de leur exportation en l'état.

Distributeur en gros à vocation humanitaire

Tout organisme à but non lucratif mentionné à l'article L. 5124-7 du code de la santé publique se livrant à l'acquisition à titre gratuit ou onéreux et au stockage des médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros ou de leur exportation dans les conditions prévues à cet article.

Distributeur en gros de gaz à usage médical (*)

Toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de gaz à usage médical, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Distributeur de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme

Toute entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs promoteurs, au stockage de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme dont elle n'est pas propriétaire, fabriqués ou importés par des établissements de fabrication ou d'importation en vue de leur distribution en l'état.

Distributeur en gros de médicaments dérivés du sang

Tout établissement de transfusion sanguine autorisé se livrant à l'achat et au stockage des médicaments dérivés du sang autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Distributeur en gros du service de santé des armées

Tout établissement de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées se, livrant, dans le cadre des attributions du service de santé des armées à la distribution en gros et en l'état des produits pharmaceutiques.

Distributeur en. gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments (*)

Toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage en vue de la vente en gros et en l'état des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 du code de la santé publique.

Exploitant

Toute entreprise ou tout organisme se livrant à l'exploitation des produits pharmaceutiques autres que les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme.

Exploitation

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

Pour les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, les opérations de suivi des dits médicaments et, s'il y a lieu de leur retrait sont effectuées par le fabricant ou l'importateur sous la responsabilité du promoteur.

Fabricant (*)

Toute entreprise ou tout organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à la fabrication des produits pharmaceutiques.

Fabrication

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

Grossiste-répartiteur (*)

Toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage des médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Importateur (*)

Toute entreprise ou tout organisme se livrant en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de produits pharmaceutiques en provenance d'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ou d'Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque les produits pharmaceutiques ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre de l'article 16 de la directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975

Investigateur

Personne physique qui dirige et surveille la réalisation d'une recherche biomédicale sur l'être humain.

Libération des lots

Décision par laquelle le fabricant ou l'importateur certifie que le produit pharmaceutique répond aux exigences du dossier de l'autorisation de mise sur le marché ou, pour le médicament destiné à être expérimenté sur l'homme, du dossier de spécification, et que le produit peut donc être distribué.

Lot

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

Médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (art. L. 5111-1 du code de la santé publique).

Plan d'urgence

Procédure qui décrit la mise en oeuvre de tout rappel ou retrait de lot de produits pharmaceutiques.

Procédure

Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à réaliser dans un domaine, en rapport avec la distribution des produits.

Promoteur

Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain.

Produits pharmaceutiques

AU SENS DU PRÉSENT GUIDE, ON ENTEND PAR PRODUITS PHARMACEUTIQUES LES MÉDICAMENTS AINSI QUE LES PRODUITS MENTIONNÉS À L'ARTICLE L. 5136-1 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE.

Quarantaine

Situation des produits pharmaceutiques isolés physiquement ou informatiquement, dans l'attente d'une décision du fabricant ou de l'importateur, sur leur libération.

Rappel ou retrait

Décision pour retirer du marché un ou plusieurs lots de produits pharmaceutiques et procédure mise en oeuvre pour appliquer cette décision.

Retour

Renvoi d'un produit au fabricant ou le cas échéant à l'exploitant ou au distributeur.

Suivi du produit

Accomplissement d'un ensemble de formalités permettant de retrouver tout produit.

(*) Ces établissements peuvent en outre exporter en dehors du territoire national les produits pharmaceutiques qu'ils vendent, cèdent à titre gratuit, ou distribuent

CHAPITRE Ier

GESTION DE LA QUALITÉ

ASSURANCE DE LA QUALITE DE LA DISTRIBUTION EN GROS

1.1. En appliquant les bonnes pratiques de distribution en gros, les distributeurs doivent de leur côté préserver la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués, qui doit être maintenue tout au long de la chaîne pharmaceutique.

1.2. Pour atteindre cet objectif, un système d'assurance de la qualité approprié à la distribution en gros des produits pharmaceutiques doit garantir que :

- a) Les responsabilités de la direction de l'entreprise sont définies sans équivoque ;
- b) Les produits distribués sont selon le cas expérimentés ou autorisés conformément à la réglementation en vigueur ;
- c) Les produits distribués possèdent une durée de validité suffisante pour être utilisables selon le cas sur les personnes qui participent aux expérimentations ou par les patients ;
- d) La gestion des stocks est effectuée par l'application de la règle : « premier entré, premier sorti », en tenant compte de la date de péremption. La rotation des stocks doit être assurée et fréquemment contrôlée ;
- e) Le stockage, la manutention et l'expédition des produits sont réalisés de telle sorte que leur qualité soit préservée pendant la période de validité et que toute contamination ou altération soit évitée ;
- f) Les lieux de stockage sont sûrs et protégés ;
- g) Les conditions de conservation sont respectées à tout moment, y compris au cours du transport ;
- h) Les produits sont délivrés au destinataire dans les délais prévus ;
- i) Toutes ces opérations sont clairement décrites dans des procédures internes connues, respectées et actualisées ;
- j) Un système de suivi permet de retrouver tout produit ;
- k) Une procédure de rappel ou de retrait efficace est établie dans le cadre du plan d'urgence ;
- l) Des auto-inspections sont effectuées afin de contrôler la mise en oeuvre et le respect des bonnes pratiques de distribution en gros.

BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION EN GROS

1.3. Les bonnes pratiques de distribution en gros des produits pharmaceutiques font partie intégrante de l'assurance de la qualité.

1.4. Leurs principales exigences sont les suivantes :

- a) Disposer des moyens adéquats en personnel, locaux, matériel, équipement et de moyens de transport appropriés ;
- b) Disposer de procédures et instructions claires et sans ambiguïté ;
- c) Dispenser au personnel une formation adaptée ;
- d) Disposer d'un système de documentation facilement accessible, permettant notamment le suivi de la distribution ;
- e) Disposer d'un plan d'urgence pour assurer le rappel ou le retrait des lots ;
- f) Enregistrer et traiter les retours de produits et les réclamations portant sur leur qualité.

CHAPITRE II

PERSONNEL

GENERALITES

2.1. La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant reposent sur l'ensemble du personnel.

2.2. L'organigramme de l'entreprise et de ses établissements doit être établi. Il doit permettre d'identifier clairement les responsabilités pharmaceutiques.

2.3. Les postes clés comprennent notamment les postes de pharmacien responsable et de pharmacien délégué. Il est recommandé que ces postes soient occupés par du personnel travaillant à plein temps.

2.4. Les tâches spécifiques des membres du personnel qui occupent des postes à responsabilités doivent être détaillées dans des fiches de fonction écrites.

2.5. Les personnes qui occupent des postes à responsabilités doivent être investies de l'autorité nécessaire pour exercer leurs fonctions.

2.6. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés qui possèdent des qualifications adéquates.

2.7. Il ne doit y avoir ni lacune ni double emploi inexplicé dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de distribution en gros.

2.8. Chaque établissement doit disposer d'un personnel qualifié en nombre suffisant pour mener à bien les tâches qui lui incombent.

2.9. Tous les membres du personnel doivent recevoir une formation initiale et continue adaptée aux activités qui leur sont confiées.

2.10. Le personnel doit, pour ce qui le concerne, connaître et appliquer les bonnes pratiques de distribution en gros.

CHAMP D'ACTION DES PHARMACIENS

2.11. Indépendamment des missions du pharmacien responsable définies dans le code de la santé publique, l'activité des pharmaciens, dans le cadre des bonnes pratiques de distribution en gros, peut s'exercer notamment dans les domaines suivants :

- a) L'information et la formation du personnel ;
- b) La connaissance et la mise en application des bonnes pratiques de distribution en gros ;
- c) Le respect des règles d'hygiène et de sécurité ;
- d) Les conditions d'approvisionnement et de stockage des produits ;
- e) Les modalités de préparation des commandes et d'expédition ;
- f) La tenue et l'archivage de la documentation ;
- g) La mise en oeuvre des auto-inspections ;
- h) Le suivi des produits pharmaceutiques depuis leur approvisionnement jusqu'à leur livraison ;
- i) La surveillance des ventes de certains médicaments paraissant anormales ;
- j) La gestion et le suivi de certains médicaments soumis à des réglementations particulières comme les stupéfiants et les médicaments dérivés du sang ;
- k) La surveillance de la remise en circulation de produits non défectueux ayant fait l'objet de retour.

FORMATION

2.12. L'objectif de la formation est d'assurer la qualification du personnel pour les tâches qui lui sont attribuées. Cette formation doit prendre en compte les aspects théoriques et la mise en oeuvre des bonnes pratiques de distribution en gros.

2.13. La formation s'applique à toutes les catégories de personnel.

2.14. Une attention particulière doit être portée à la formation initiale du personnel nouvellement recruté ou affecté à de nouvelles activités.

2.15. La formation doit être assurée de manière continue et son efficacité doit être périodiquement évaluée.

2.16. Tous les programmes de formation susceptibles d'influer sur la qualité de la distribution pharmaceutique doivent être approuvés par le pharmacien responsable.

2.17. Le personnel d'encadrement chargé de l'application des bonnes pratiques de distribution en gros s'assure de la formation de ses collaborateurs.

2.18. La participation du personnel aux séances de formation doit être enregistrée.

HYGIENE DU PERSONNEL

2.19. Des programmes détaillés concernant l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé et à l'hygiène du personnel.

2.20. L'interdiction de manger, boire ou fumer dans les zones affectées au stockage ou à la distribution doit être affichée et contrôlée.

CHAPITRE III

LOCAUX ET MATÉRIEL

PRINCIPE

3.1. Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à en assurer la sécurité et à convenir au mieux aux opérations à effectuer.

3.2. Leur conception, leur plan, leur agencement et leur utilisation doivent tendre à éliminer les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien garantissant la bonne conservation des produits pharmaceutiques.

LOCAUX

3.3. Les locaux de distribution doivent être conçus et agencés pour assurer la sécurité des produits pharmaceutiques entreposés et permettre un entretien garantissant leur bonne conservation.

3.4. Les établissements doivent disposer d'un volume global de locaux affectés au stockage et aux zones de préparation des commandes suffisant pour répondre aux exigences de leur activité.

3.5. Les locaux doivent être équipés pour assurer une protection des produits contre les risques de vols.

3.6. Des mesures doivent être prises pour empêcher l'entrée de personnes non autorisées.

3.7. L'éclairage, la température, le taux d'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter les produits pharmaceutiques entreposés.

3.8. Les locaux doivent être conçus, construits et entretenus soigneusement en vue d'éviter le dépôt de poussières ou de saletés et la présence de parasites et d'animaux nuisibles.

3.9. Les locaux doivent être nettoyés selon des procédures écrites et détaillées.

3.10. Les travaux d'entretien et de réparation ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits.

3.11. Les zones de repos et de restauration, les vestiaires et sanitaires doivent être séparés des zones affectées à la réception, au stockage et à l'expédition. Il en est de même pour les locaux d'entretien.

STOCKAGE

3.12. Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits pharmaceutiques : médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, produits disponibles pour la commercialisation, retournés, rappelés, non libérés, à conserver suivant des conditions particulières (température, humidité, ...).

3.13. L'organisation du stockage des produits doit permettre une rotation fondée sur le principe « premier entré - premier sorti », en tenant compte de la date de péremption. Les produits doivent pouvoir être localisés selon une procédure déterminée.

3.14. Chez les dépositaires, les produits non encore libérés doivent être maintenus en quarantaine soit physiquement soit informatiquement jusqu'à leur distribution, après la mise en oeuvre de leur libération dans des conditions établies avec le fabricant ou l'importateur.

3.15. L'aménagement doit assurer une circulation logique et aisée afin d'éviter tout risque de confusion et permettre la rotation des stocks.

3.16. Le stockage à même le sol doit être évité.

3.17. Les produits pharmaceutiques doivent être stockés de telle manière que leur qualité ne puisse être altérée par les autres produits ou articles distribués.

3.18. Lorsque les produits stockés sont soumis à des conditions particulières de stockage, ces conditions doivent être respectées afin d'éviter tout risque de détérioration par la lumière, l'humidité et la température.

3.19. La température doit être contrôlée et enregistrée périodiquement. Les enregistrements de température doivent être régulièrement examinés.

3.20. Quand des conditions de température spécifiques sont exigées, les zones de stockage doivent être équipées d'enregistreurs de température et/ou d'autres dispositifs indiquant le moment où les limites de température requise n'ont pas été respectées ainsi que la durée pendant laquelle ces limites n'ont pas été respectées.

3.21. La régulation de la température doit permettre de maintenir toutes les parties de la zone de stockage dans les limites de température requise.

3.22. Les enregistrements de température doivent être conservés, de préférence, pendant une durée au moins égale à trois ans et en tout état de cause cohérente avec la durée de vie des produits.

3.23. Les chambres froides qui sont destinées au stockage des produits pharmaceutiques doivent être réservées à cet effet; elles ne doivent contenir ni boisson ni nourriture.

3.24. Les zones de réception, de stockage et d'expédition doivent permettre la protection des produits contre les intempéries.

3.25. Les zones de réception et d'expédition doivent être distinctes de la zone de stockage.

3.26. Les médicaments classés comme stupéfiants ou, s'il y a lieu, les médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants doivent être conservés et stockés dans des locaux séparés et protégés contre toute intrusion. Ces locaux doivent disposer d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée.

3.27. Les locaux destinés à stocker les médicaments classés comme stupéfiants ou, s'il y a lieu, les médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants ne peuvent contenir d'autres produits ou objets à l'exception des documents réglementaires prévus pour leur distribution.

3.28. Dans le cas où il est procédé au stockage ou au tri des produits pharmaceutiques non utilisés et collectés auprès du public, une zone distincte doit être réservée à cet effet.

3.29. Les produits pharmaceutiques impropres à la vente (retournés, rappelés en raison de leur non conformité ou détériorés ...) doivent être isolés dans une zone identifiée afin de garantir, qu'ils ne puissent pas être confondus avec les produits commercialisables et qu'ils ne soient ni vendus ni distribués.

3.30. Les produits dont la date de péremption est dépassée ou trop proche doivent être retirés du stock et isolés; ils ne doivent être ni vendus ni livrés.

EQUIPEMENTS ET MATERIEL

3.31. Le matériel et les équipements de stockage, de manutention, d'emballage et de livraison doivent être conçus, installés et entretenus de manière à présenter toute sécurité pour les personnes et les produits.

3.32. L'entretien des équipements doit faire l'objet de procédures écrites et détaillées.

3.33. Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de détérioration ou de contamination pour les produits.

3.34. Les appareils de mesure et les dispositifs de contrôle doivent être étalonnés et vérifiés à intervalles définis, par des méthodes appropriées.

3.35. Les contrôles de ces appareils et dispositifs doivent être enregistrés et les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés de préférence pendant une durée au moins égale à trois ans.

SYSTEMES INFORMATISES

3.36. Tout système informatisé doit être validé et doit intégrer les principes figurant dans ce guide.

3.37. Une description écrite et détaillée du système doit être établie et mise à jour (principes, objectifs, mesures de sécurité, portée ...).

3.38. Les données ne doivent être introduites ou modifiées que par des personnes autorisées.

3.39. Une procédure écrite doit déterminer les conditions d'autorisations d'accès aux systèmes informatisés.

3.40. Toute modification d'un système ou programme informatisé doit être validée et enregistrée.

3.41. Les données stockées doivent être protégées contre toute perte ou altération par un transfert sur bande magnétique, microfilm, papier ou tout autre système.

3.42. Les données sauvegardées doivent être stockées dans des emplacements séparés et sûrs.

3.43. Des mesures de remplacement adéquates à mettre en oeuvre en cas de défaillance ou d'arrêt doivent être prévues.

CHAPITRE IV

APPROVISIONNEMENT, RÉCEPTION ET OPÉRATIONS DE STOCKAGE ET MANUTENTION DES PRODUITS

APPROVISIONNEMENT

4.1. Les pharmaciens responsables et les pharmaciens délégués s'assurent que les produits qu'ils distribuent satisfont à la réglementation en vigueur, et notamment qu'ils ont obtenu les autorisations ou enregistrements nécessaires.

4.2. De même, les distributeurs en gros de produits pharmaceutiques ne peuvent réceptionner, stocker et distribuer que des produits qui ont été libérés c'est-à-dire des produits pour lesquels le fabricant a certifié qu'ils répondent aux exigences de l'Autorisation de Mise sur le Marché ou du dossier de spécification du médicament destiné à être expérimenté sur l'homme.

4.3. Cependant les dépositaires peuvent stocker des produits pharmaceutiques non libérés sous réserve que la distribution soit effectuée après que le fabricant ou l'importateur ait procédé à leur libération.

4.4. Une procédure écrite doit être établie pour mettre en oeuvre la libération de ces produits chez le dépositaire, approuvée notamment par le pharmacien responsable du fabricant ou de l'importateur et par le pharmacien responsable de l'exploitant.

4.5. Cette procédure doit prévoir un enregistrement des opérations effectuées.

4.6. Tout système permettant de s'assurer de la mise en oeuvre de la libération des lots et de leur distribution doit être validé.

4.7. Le pharmacien responsable doit s'assurer que les fournisseurs situés en France ou sur le territoire d'un Etat membre de la Communauté européenne ou d'un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen bénéficient de l'autorisation délivrée par l'autorité administrative compétente.

Grossistes-répartiteurs

4.8. Les grossistes-répartiteurs doivent se doter des moyens nécessaires pour remplir les obligations de service public définies à l'article R. 5115-13 du code de la santé publique.

Fabricants, importateurs,, exploitants, dépositaires, grossistes-répartiteurs, autres distributeurs en gros

4.9. Les stocks doivent être gérés rigoureusement de manière à permettre d'assurer un approvisionnement normal et régulier de l'ensemble des destinataires.

RECEPTION, STOCKAGE ET MANUTENTION DES PRODUITS

4.10. Les opérations pharmaceutiques de réception, de stockage et de manutention doivent suivre des instructions et des procédures écrites.

4.11. Ces opérations ont notamment pour objet de vérifier :

- a) La conformité à la commande des produits réceptionnés ;
- b) Les dates de péremption ;
- c) L'absence de détérioration apparente.

4.12. Les produits soumis à des conditions particulières de stockage doivent être immédiatement identifiés et stockés conformément à des instructions écrites et aux dispositions techniques réglementaires qui leur sont applicables.

4.13. Les informations enregistrées relatives aux transactions d'entrée mentionnées à l'article R. 5115-12 du code de la santé publique, doivent être claires et facilement accessibles.

4.14. Dans le cas de transactions entre fabricants, importateurs et distributeurs en gros, l'enregistrement relatif aux transactions d'entrée doit permettre de retrouver l'origine des produits pharmaceutiques, par exemple en relevant les numéros de lot.

4.15. En ce qui concerne les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, l'enregistrement relatif aux transactions d'entrée doit comporter outre les indications figurant à l'article R. 5115-12 du code de la santé publique, la référence de l'essai, la référence permettant de connaître la formule intégrale et le numéro de lot de fabrication, et toute information nécessaire au suivi de ces médicaments dans le cadre de l'essai.

4.16. Pour les médicaments dérivés du sang, cet enregistrement doit comporter, outre les indications figurant à l'article R. 5115-12 du code de la santé publique, le numéro du lot et le nombre d'unités.

4.17. Les produits dont la fermeture ou l'emballage a été endommagé ou encore ceux qui peuvent avoir été détériorés doivent être isolés des stocks de produits en circulation et, s'ils ne sont pas détruits immédiatement, doivent être stockés en un endroit clairement identifié, de façon à ce qu'ils ne puissent pas être distribués par erreur ou affecter la qualité d'autres produits.

4.18. Dans tous les cas, les défauts constatés doivent faire l'objet d'un relevé précis et être signalés aux fournisseurs dans les délais leur permettant une action rapide conforme aux nécessités de qualité.

CHAPITRE V

PREPARATION ET LIVRAISON DES COMMANDES

PRINCIPE

5.1. Hormis le cas où les produits pharmaceutiques sont destinés à être exportés en dehors du territoire communautaire, les entreprises possédant des établissements pharmaceutiques ne peuvent distribuer les produits pharmaceutiques qu'ils stockent qu'à d'autres entreprises ou organismes autorisés à pratiquer la distribution en gros, aux personnes habilitées à dispenser ces produits au public, aux praticiens habilités à les utiliser ou aux investigateurs habilités à expérimenter sur l'homme.

5.2. Il est rappelé que la réglementation prévoit des dispositions spécifiques pour les stupéfiants, les médicaments destinés à des essais cliniques et les médicaments dérivés du sang et concernant en particulier la prise de commande, la préparation des quantités demandées, leur livraison et la conservation des informations.

5.3. Les opérations de préparation de commande, d'emballage et de livraison doivent suivre des procédures et des instructions écrites.

PRISE DE COMMANDE

5.4. Des protocoles validés et des moyens techniques adaptés doivent permettre d'identifier le client et de s'assurer que la commande est reçue et enregistrée dans son intégralité.

5.5. Une procédure doit garantir que le destinataire est régulièrement autorisé à être livré en produits pharmaceutiques.

PREPARATION DES COMMANDES ET EMBALLAGE

5.6. Les commandes doivent être préparées et emballées de manière à garantir la qualité des produits. Il conviendra en particulier de veiller à :

- a) Vérifier et maintenir l'intégrité du conditionnement ;
- b) Surveiller les dates de péremption ;
- c) Prévenir toute détérioration et tout détournement ;
- d) Éliminer les effets néfastes de la chaleur, du froid, de la lumière, de l'humidité et tout facteur d'environnement susceptible de nuire à la qualité des produits ;
- e) Protéger les produits soumis à des conditions particulières de conservation par des emballages appropriés et les identifier ;
- f) Respecter les règles particulières spécifiques à certains produits.

LIVRAISON

5.7. Les informations enregistrées relatives aux transactions de sortie mentionnées à l'article R. 5115-12 du code de la santé publique doivent être claires et facilement accessibles.

5.8. Dans le cas de transactions entre fabricants, importateurs et distributeurs en gros, l'enregistrement relatif aux transactions de sortie doit permettre de retrouver le destinataire, par exemple en relevant les numéros de lots.

5.9. En ce qui concerne les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, l'enregistrement relatif aux transactions de sortie doit comporter, outre les indications figurant à l'article R. 5115-12 du code de la santé publique, la référence de l'essai, la référence permettant de connaître la formule intégrale et le numéro de lot de fabrication, et toute information nécessaire au suivi de ces médicaments dans le cadre de l'essai.

5.10. Pour les médicaments dérivés du sang, les mentions figurant à l'article R. 5144-27 du code de la santé publique doivent être enregistrées, en particulier le numéro de lot et le nombre d'unités.

5.11. Sur leur territoire de répartition, les grossistes-répartiteurs sont tenus à des obligations de service public conformément aux dispositions du code de la santé publique.

5.12. En cas d'urgence, et sans préjudice des dispositions spécifiques applicables aux grossistes-répartiteurs, tout établissement pharmaceutique effectuant la distribution en gros doit pouvoir livrer dans les délais les plus rapides les produits dont il assure régulièrement la fourniture.

5.13. Les produits pharmaceutiques doivent être transportés dans des conditions assurant le maintien de la qualité de telle manière que :

- a) L'identification de l'expéditeur et du destinataire soit conservée ;
- b) L'intégrité du conditionnement des produits soit préservée ;

c) Des précautions adéquates soient prises notamment contre les écoulements, la casse ou le vol (par exemple par le cerclage des caisses) ;

d) Des mesures de protection soient mises en oeuvre contre les conditions excessives de chaleur, de froid, de lumière, d'humidité, etc., et contre les micro-organismes et autres parasites ou animaux nuisibles ;

e) Les délais de livraison prévus par la réglementation soient respectés, notamment en cas d'urgence.

5.14. Des équipements spéciaux appropriés doivent être utilisés pour le transport des produits pharmaceutiques dont le stockage exige des conditions particulières de conservation.

5.15. La livraison des produits pharmaceutiques ne peut avoir lieu que dans les locaux d'établissements ou d'organismes autorisés à recevoir ces produits et placés sous la responsabilité du destinataire.

5.16. Lorsque le transport est effectué par un organisme ou une entreprise autre que le distributeur en gros, le contrat établi doit comporter les obligations mentionnées ci-dessus, relatives au transport et à la livraison.

CHAPITRE VI

RETOURS DE PRODUITS NON DÉFECTUEUX, RÉCLAMATIONS, RAPPELS OU RETRAITS, PRODUITS CONTREFAITS, DESTRUCTION

RETOURS DE PRODUITS NON DEFECTUEUX

6.1. Les produits non défectueux qui ont été retournés par le destinataire au distributeur ne doivent pas être redistribués avant qu'une décision de remise en circulation n'ait été prise.

6.2. Ces produits ne peuvent être remis en circulation qu'après avoir été examinés par, une personne habilitée qui vérifie notamment que :

a) Leur emballage d'origine est en bon état et intact ;

b) Les conditions dans lesquelles ils ont été stockés et manipulés étaient appropriées (les produits soumis à des conditions particulières de conservation ne peuvent être remis en stock, notamment les produits thermolabiles) ;

c) Le délai de péremption est encore suffisant.

6.3. Le cas échéant il importe de recueillir l'avis du pharmacien responsable de l'exploitant ou du fabricant ou de l'importateur.

6.4. Des procédures écrites doivent être établies pour effectuer le traitement des retours.

6.5. Les produits retournés doivent être enregistrés ainsi que les décisions prises sur leur devenir.

6.6. Les produits destinés à être expérimentés sur l'homme et retournés alors qu'ils ne sont pas défectueux, soit pour cause de non utilisation soit en cas d'arrêt d'un essai, sont enregistrés et stockés dans une zone réservée à cet effet.

6.7. L'expédition pour des destruction des produits destinés à être expérimentés sur l'homme ne peut intervenir sans autorisation du promoteur.

RECLAMATION SUR LA QUALITE DES PRODUITS

6.8. En cas de réclamation portant sur la qualité d'un produit pharmaceutique, celle-ci doit être enregistrée et transmise à l'exploitant ou au promoteur de l'essai, si l'objet de la réclamation relève de la responsabilité de l'exploitant ou du promoteur de l'essai.

6.9. Un responsable doit être désigné pour traiter toutes ces réclamations et décider des mesures à prendre. Il doit pouvoir disposer des moyens appropriés.

6.10. Des procédures écrites décrivant les conditions d'enregistrement de transmission des informations et les actions à prendre pour y remédier doivent être établies.

6.11. Toutes les décisions et mesures prises à la suite d'une réclamation doivent être enregistrées et soumises au pharmacien responsable ou délégué.

RAPPELS OU RETRAITS

6.12. Le système de rappel des produits pharmaceutiques organisé et placé sous la responsabilité de l'exploitant, doit permettre de retirer rapidement et efficacement du marché tout produit défectueux ou suspecté de l'être.

6.13. Les distributeurs en gros en France ou à l'exportation doivent contribuer au bon déroulement des opérations, tant pour l'information des clients que pour le retour des produits.

6.14. Pour assurer l'efficacité des rappels, le système d'enregistrement des livraisons doit permettre de rechercher et de contacter immédiatement tous les destinataires potentiels d'un produit. Dans tous les cas, les distributeurs doivent informer tous leurs clients, en France et à l'étranger.

6.15. Une personne responsable doit être désignée par le pharmacien responsable ou délégué pour la coordination des rappels.

6.16 Toute décision de rappel doit pouvoir être exécutée rapidement et à tout moment.

6.17. Des procédures doivent être établies pour effectuer un rappel.

6.18 Toute opération de rappel doit être enregistrée au moment de son exécution.

6.19 Les produits, qui font l'objet d'un rappel, doivent être retirés immédiatement des stocks des produits pharmaceutiques destinés à être livrés.

6.20. Les produits retournés par les clients, lors d'un rappel, en raison d'une non conformité doivent être stockés séparément dans une zone sûre et identifiée, jusqu'à ce qu'une décision soit prise et appliquée en ce qui concerne leur devenir.

PRODUITS CONTREFAITS

6.21. Les produits contrefaits repérés dans les réseaux de distribution doivent être conservés séparément des autres produits pharmaceutiques pour éviter toute confusion.

6.22. Toute réception de produits contrefaits repérés doit être enregistrée au moment de son exécution.

6.23. Ces produits doivent être identifiés par une mention indiquant clairement qu'ils ne doivent pas être vendus.

6.24. Les autorités compétentes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché relative au produit original ou l'exploitant doivent être informés sans délai.

DESTRUCTION

6.25. Les produits inutilisables doivent être détruits dans le respect de la réglementation pharmaceutique et de celle relative à la protection de l'environnement.

6.26. La désignation des produits détruits ainsi que les opérations de destruction doivent faire l'objet d'un enregistrement.

CHAPITRE VII

DOCUMENTATION

DOCUMENTS RENDUS OBLIGATOIRES PAR LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE

7.1. Il s'agit notamment des documents suivants :

- registres et documents obligatoires liés à la surveillance des produits soumis à une réglementation particulière;
- déclarations annuelles aux administrations compétentes (déclaration du personnel pharmaceutique, état récapitulatif des médicaments psychotropes, état des mouvements des médicaments stupéfiants) ;
- états annuels des établissements;
- bons d'achat et de cession des stupéfiants (carnets à souches) ;
- enregistrements des opérations relatives aux transactions.

7.2. Ils doivent être validés, selon le cas, par le pharmacien responsable de l'entreprise ou par le pharmacien délégué de l'établissement.

7.3. Ces documents doivent pouvoir être mis à la disposition des autorités compétentes pendant toute leur durée légale de détention.

DOCUMENTS LIES AU FONCTIONNEMENT INTERNE DE L'ETABLISSEMENT

7.4. Toute documentation doit être présentée sur demande aux autorités compétentes.

Nature des documents

7.5. Il s'agit des procédures, instructions écrites, enregistrements... qui concernent toutes les opérations réalisées dans l'établissement susceptibles d'avoir un effet sur la qualité des produits ou les activités de distribution.

7.6. Ces documents font partie intégrante du système d'assurance de la qualité. Ils permettent de supprimer tout risque d'oubli, de confusion ou d'erreur lié à la communication orale.

7.7. Des procédures écrites doivent être établies notamment pour :

- a) La gestion du personnel, y compris la formation ;
- b) Les délégations de responsabilité pharmaceutique ;
- c) L'accès aux locaux et leur protection ;
- d) L'entretien et le nettoyage des locaux et du matériel ;
- e) L'étalonnage des appareils ;
- f) L'approvisionnement et la réception des produits ;
- g) Les opérations de stockage et la sécurité des produits ;
- h) La mise en oeuvre de la libération des produits placés en quarantaine ;
- i) La préparation des commandes et emballages ainsi que la livraison ;
- j) Le suivi des produits soumis à une réglementation particulière ;
- k) Le traitement des retours, des réclamations et des rappels ou retraits de produits pharmaceutiques ;
- l) La réalisation des auto-inspections ;
- m) Les validations.

Rédaction, approbation/diffusion et gestion

7.8. Le titre, la nature et l'objet des documents doivent être clairement indiqués afin qu'ils soient aisément lisibles et compréhensibles.

7.9. Les documents doivent être :

- a) Soigneusement conçus, préparés, revus, diffusés et tenus à jour ;
- b) Approuvés, signés et datés par la personne autorisée ;
- c) Créés, modifiés, annulés, diffusés, classés et archivés selon une procédure appropriée ;
- d) Référencés selon une procédure de gestion qui garantit en outre que seuls les documents en vigueur sont utilisés et que les documents périmés sont retirés du circuit ;
- e) Présentés et paginés de manière à permettre de distinguer les originaux de leurs copies ;
- f) Aisément accessibles aux personnes concernées.

7.10. Tout système informatisé utilisé pour gérer ces documents doit se conformer aux prescriptions du chapitre III de ce guide.

Archivage

7.11. A l'exception des documents rendus obligatoires par la réglementation pharmaceutique, les documents liés au fonctionnement interne de l'établissement (procédures, instructions écrites, enregistrements autres que ceux des opérations relatives aux transactions) doivent être conservés de préférence pendant trois ans.

CHAPITRE VIII

AUTO-INSPECTION

PRINCIPE

8.1. L'auto-inspection a pour but de déterminer la conformité ou la non-conformité aux présentes bonnes pratiques et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires.

MODALITES

8.2. Le champ de l'auto-inspection doit s'étendre à l'ensemble du système qualité mis en place par l'entreprise, pour satisfaire aux bonnes pratiques de distribution en gros.

8.3. Les auto-inspections doivent être effectuées à intervalles réguliers, selon un programme préétabli et éventuellement à la demande.

8.4. Elles doivent être conduites selon des procédures écrites, de façon indépendante et approfondie, par des personnes compétentes désignées à cet effet.

ENREGISTREMENT

8.5. Chaque auto-inspection doit faire l'objet d'un compte rendu, reprenant les observations effectuées et proposant, s'il y a lieu, des mesures correctives.

8.6. Ce compte rendu doit être adressé au pharmacien responsable de l'entreprise et au pharmacien délégué de l'établissement en vue de l'information du personnel concerné.

8.7. Les mesures correctives doivent être mises en oeuvre par le pharmacien responsable et par le pharmacien délégué de l'établissement.

SUIVI

8.8. Il convient de vérifier que les mesures correctives mises en oeuvre sont bien appliquées et de s'assurer de leur efficacité.