

II

*(Communications)*COMMUNICATIONS PROVENANT DES INSTITUTIONS, ORGANES ET
ORGANISMES DE L'UNION EUROPÉENNE

COMMISSION EUROPÉENNE

Lignes directrices**du 19 mars 2015****concernant les principes de bonnes pratiques de distribution des substances actives des médicaments
à usage humain****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

(2015/C 95/01)

Introduction

Les présentes lignes directrices sont fondées sur l'article 47, quatrième alinéa, de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾.

Elles suivent les principes sur lesquels reposent également les lignes directrices du volume 4 d'EudraLex, partie II, chapitre 17, en ce qui concerne la distribution de substances actives et les lignes directrices du 5 novembre 2013 concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain ⁽²⁾.

Les présentes lignes directrices donnent aux importateurs et aux distributeurs de substances actives destinées aux médicaments à usage humain un guide indépendant sur les bonnes pratiques de distribution. Elles complètent les règles relatives à la distribution établies dans les lignes directrices du volume 4 d'EudraLex, partie II, et s'appliquent également aux distributeurs qui fabriquent eux-mêmes les substances actives.

Toute activité de fabrication liée aux substances actives, y compris le reconditionnement, le réétiquetage ou la répartition, relève du règlement délégué (UE) n° 1252/2014 de la Commission ⁽³⁾ et du volume 4 d'EudraLex, partie II.

Des exigences supplémentaires s'appliquent à l'importation des substances actives, comme prévu à l'article 46 *ter* de la directive 2001/83/CE.

Les distributeurs de substances actives destinées aux médicaments à usage humain sont tenus de se conformer aux présentes lignes directrices à compter du 21 septembre 2015.

CHAPITRE 1 — CHAMP D'APPLICATION

- 1.1. Les présentes lignes directrices s'appliquent à la distribution de substances actives, telles que définies à l'article 1^{er}, point 3 *bis*, de la directive 2001/83/CE, destinées aux médicaments à usage humain. Selon cette disposition, une substance active est toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif dudit médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical.

⁽¹⁾ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

⁽²⁾ JO C 343 du 23.11.2013, p. 1.

⁽³⁾ Règlement délégué (UE) n° 1252/2014 de la Commission du 28 mai 2014 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des substances actives des médicaments à usage humain (JO L 337 du 25.11.2014, p. 1).

- 1.2. Aux fins des présentes lignes directrices, la distribution de substances actives comprend toute activité qui consiste à se procurer, à importer, à détenir, à fournir ou à exporter des substances actives, à l'exception du courtage.
- 1.3. Les présentes lignes directrices ne s'appliquent pas aux intermédiaires de substances actives.

CHAPITRE 2 — SYSTÈME QUALITÉ

- 2.1. Les distributeurs de substances actives doivent élaborer et maintenir un système qualité établissant les responsabilités, les processus et les principes de gestion du risque. Des exemples de processus et d'applications de gestion du risque qualité peuvent être trouvés dans le volume 4 d'EudraLex, partie III: documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, lignes directrices ICH Q9 de gestion du risque qualité.
- 2.2. Le système qualité doit disposer de personnel qualifié en nombre suffisant, de locaux, d'équipements et d'installations adaptés et adéquats. Il garantira que:
 - i) les substances actives sont acquises, importées, détenues, fournies ou exportées dans le respect des exigences des bonnes pratiques de distribution pour les substances actives;
 - ii) les responsabilités de l'encadrement sont clairement spécifiées;
 - iii) les substances actives sont livrées aux bons destinataires dans un délai satisfaisant;
 - iv) les enregistrements sont effectués sans délai;
 - v) les écarts aux procédures établies sont documentés et font l'objet d'une enquête;
 - vi) des mesures correctives et préventives appropriées (couramment dénommées «CAPA») sont prises pour rectifier les écarts et les prévenir conformément aux principes de gestion du risque qualité;
 - vii) les changements susceptibles d'affecter le stockage et la distribution des substances actives sont évalués.
- 2.3. La taille, la structure et la complexité des activités du distributeur doivent être prises en considération lors de l'élaboration et de la modification du système qualité.

CHAPITRE 3 — PERSONNEL

- 3.1. Le distributeur doit désigner une personne sur chacun des sites où ont lieu les activités de distribution, dont l'autorité et les responsabilités doivent être clairement spécifiées en vue de garantir la mise en œuvre et le maintien d'un système qualité. La personne désignée doit assumer ses responsabilités personnellement. La personne désignée peut déléguer des tâches mais pas ses responsabilités.
- 3.2. Les responsabilités de tous les membres du personnel impliqués dans les activités de distribution des substances actives doivent être spécifiées par écrit. Le personnel doit recevoir une formation aux exigences des bonnes pratiques de distribution des substances actives. Il doit avoir la compétence et l'expérience appropriées pour garantir que les substances actives sont correctement manipulées, conservées et distribuées.
- 3.3. Le personnel doit recevoir une formation initiale et continue en rapport avec le rôle qui lui est assigné, sur la base de procédures écrites et conformément à un programme de formation écrit.
- 3.4. Un enregistrement de toutes les formations doit être conservé, et leur efficacité doit être périodiquement évaluée et documentée.

CHAPITRE 4 — DOCUMENTATION

- 4.1. La documentation comprend toutes les procédures écrites, les instructions, les contrats, les enregistrements et les données, sous format papier ou électronique. La documentation doit être facilement disponible ou accessible. Toute la documentation relative à la conformité du distributeur à ces lignes directrices doit pouvoir être fournie à la demande des autorités compétentes.
- 4.2. La documentation doit être suffisamment détaillée en regard du champ d'activité du distributeur et rédigée de manière compréhensible par le personnel. Elle doit être rédigée dans un style clair, sans ambiguïté et sans erreurs.

- 4.3. Toute modification de la documentation doit être datée et signée; la modification ne doit pas empêcher la lecture des informations d'origine. Si nécessaire, la raison de la modification doit être enregistrée.
- 4.4. Chaque employé doit avoir facilement accès à toute la documentation nécessaire à l'exécution de ses tâches.

Procédures

- 4.5. Les procédures écrites doivent décrire les activités de distribution qui ont un impact sur la qualité des substances actives. Parmi celles-ci figurent la réception et la vérification des livraisons, le stockage, le nettoyage et l'entretien des locaux (y compris la lutte contre les nuisibles), l'enregistrement des conditions de stockage, la sécurité des stocks sur place et des lots en transit, le retrait des stocks vendables, le traitement des produits retournés, les plans de rappel, etc.
- 4.6. Les procédures doivent être approuvées, signées et datées par la personne responsable du système qualité.
- 4.7. Il conviendra de veiller à utiliser des procédures en vigueur et approuvées. Les documents doivent être régulièrement revus et mis à jour. Un contrôle des versions doit être appliqué aux procédures. Après la révision d'un document, un système doit être mis en place pour empêcher l'utilisation accidentelle de la version antérieure. Les procédures antérieures ou obsolètes doivent être retirées des postes de travail et archivées.

Enregistrements

- 4.8. Les enregistrements doivent être clairs et effectués au moment où chaque opération est réalisée de manière à établir une traçabilité de toutes les activités ou événements importants. Ces enregistrements doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du lot de la substance active concernée. Pour les substances actives ayant une date de recontrôle, ces enregistrements doivent être conservés pendant au moins trois ans après la distribution complète du lot.
- 4.9. Les enregistrements de chaque vente et de chaque achat doivent être conservés, en indiquant la date d'achat ou de la livraison, le nom de la substance active, le numéro de lot et la quantité reçue ou fournie, ainsi que le nom et l'adresse du fournisseur et du fabricant d'origine, s'ils sont différents, ou du transporteur et/ou du destinataire. Les enregistrements doivent garantir la traçabilité de l'origine et de la destination des produits, de telle sorte que tous les fournisseurs, ou les destinataires d'une substance active puissent être identifiés. Les enregistrements qui doivent être conservés et être disponibles comprennent:
 - i) l'identité du fournisseur, du fabricant d'origine, du transporteur et/ou du destinataire;
 - ii) l'adresse du fournisseur, du fabricant d'origine, du transporteur et/ou du destinataire;
 - iii) les bons de commande;
 - iv) les connaissements, les enregistrements relatifs au transport et à la distribution;
 - v) les documents de réception;
 - vi) le nom ou la désignation de la substance active;
 - vii) le numéro de lot du fabricant;
 - viii) les certificats d'analyse, y compris ceux du fabricant d'origine;
 - ix) la date de recontrôle ou de péremption.

CHAPITRE 5 — LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS

- 5.1. Les locaux et les équipements doivent être adaptés et adéquats pour assurer une bonne conservation, une protection contre la contamination (par exemple par les stupéfiants, les matières hautement sensibilisantes, les matières à forte activité pharmacologique ou toxicité) et la distribution des substances actives. Ils doivent être suffisamment sécurisés afin d'éviter tout accès non autorisé. Les dispositifs de surveillance nécessaires pour garantir les attributs qualité de la substance active doivent être étalonnés selon un calendrier approuvé par rapport à des standards certifiés et traçables.

CHAPITRE 6 — OPÉRATIONS

Commandes

- 6.1. Lorsque les substances actives proviennent d'un fabricant, d'un importateur ou d'un distributeur établi dans l'Union européenne, ce fabricant, cet importateur ou ce distributeur doit être enregistré conformément à l'article 52 *bis* de la directive 2001/83/CE.

Réception

- 6.2. Les zones de réception des substances actives doivent protéger les livraisons des intempéries pendant le déchargement. La zone de réception doit être séparée de la zone de stockage. Les livraisons doivent être examinées à réception afin de vérifier que:
- i) les contenants ne sont pas endommagés;
 - ii) tous les scellés d'inviolabilité sont présents sans aucun signe d'altération;
 - iii) l'étiquetage est correct, y compris la corrélation entre le nom utilisé par le fournisseur et le nom interne, s'ils sont différents;
 - iv) les informations nécessaires, telles qu'un certificat d'analyse, sont disponibles; et
 - v) la substance active et le produit expédié correspondent à la commande.
- 6.3. En cas de rupture des scellés, d'emballage endommagé ou de suspicion de contamination, les substances actives doivent être mises en quarantaine, soit physiquement soit à l'aide d'un système électronique équivalent, et l'origine du problème doit être recherchée.
- 6.4. Les substances actives nécessitant des conditions de stockage spécifiques (par exemple les stupéfiants et les produits nécessitant une température ou un taux d'humidité de stockage particuliers) doivent être identifiées immédiatement et stockées conformément à des instructions écrites et aux dispositions légales en vigueur.
- 6.5. Lorsque le distributeur soupçonne la falsification d'une substance active qu'il s'est procurée ou qu'il a importée, il doit la séparer, soit physiquement soit à l'aide d'un système électronique équivalent, et il doit informer l'autorité compétente nationale du pays dans lequel il est enregistré.
- 6.6. Les matières refusées doivent être identifiées, contrôlées et mises en quarantaine afin d'éviter leur utilisation non autorisée en fabrication et leur distribution ultérieure. Les enregistrements des activités de destruction doivent être facilement disponibles.

Stockage

- 6.7. Les substances actives doivent être stockées dans les conditions fixées par le fabricant (par exemple, température et taux d'humidité contrôlés si nécessaire) et de manière à éviter toute contamination et/ou tout mélange. Les conditions de stockage doivent être suivies et les enregistrements conservés. Les enregistrements doivent être régulièrement revus par la personne responsable du système qualité.
- 6.8. Lorsque des conditions spécifiques de stockage sont exigées, la zone de stockage doit être qualifiée et fonctionner dans les limites définies.
- 6.9. Les locaux de stockage doivent être propres et exempts de débris, de poussière et de nuisibles. Des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter les déversements ou le bris, la contamination par des micro-organismes et la contamination croisée.
- 6.10. Il doit exister un système permettant d'assurer la rotation des stocks [par exemple, «premier périmé (à reconstruire), premier sorti»] assorti de contrôles réguliers et fréquents visant à vérifier son bon fonctionnement. Les systèmes électroniques de gestion des magasins doivent être validés.
- 6.11. Les substances actives dont la date de péremption est dépassée doivent être séparées du stock approuvé, soit physiquement soit par un système électronique équivalent, et ne doivent pas être livrées.
- 6.12. Lorsque le stockage ou le transport des substances actives est sous-traité, le distributeur doit s'assurer que le sous-traitant connaît et respecte les conditions de stockage et de transport appropriées. Il doit exister un contrat écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, qui établit clairement les obligations de chaque partie. Le sous-traitant ne doit pas lui-même sous-traiter tout ou partie du travail qui lui a été confié sous contrat sans l'autorisation écrite du donneur d'ordre.

Livraisons aux clients

- 6.13. Seuls les distributeurs de substances actives enregistrés conformément à l'article 52 *bis* de la directive 2001/83/CE peuvent effectuer des livraisons au sein de l'Union européenne à d'autres distributeurs, à des fabricants ou à des officines de pharmacie.
- 6.14. Les substances actives doivent être transportées conformément aux conditions définies par le fabricant et de manière à ne pas altérer leur qualité. Le produit, le lot et le contenant doivent pouvoir être identifiés à tout moment. Toutes les étiquettes originales des contenants doivent rester lisibles.
- 6.15. Un système doit être mis en place pour identifier facilement chaque lot de substance active distribuée afin de permettre son rappel.

Transmission de l'information

- 6.16. Toute information ou événement porté à la connaissance du distributeur et susceptible d'interrompre l'approvisionnement doit être notifié aux clients concernés.
- 6.17. Les distributeurs doivent communiquer au client toutes les informations relatives à la qualité ou aux aspects réglementaires des produits reçues du fabricant de la substance active, et transmettre à ce dernier les informations fournies par le client.
- 6.18. Le distributeur qui fournit la substance active au client doit indiquer le nom et l'adresse du fabricant d'origine de la substance active et le numéro du ou des lots fournis. Une copie du certificat d'analyse original du fabricant doit être fournie au client.
- 6.19. Sur demande, le distributeur doit également communiquer aux autorités compétentes l'identité du fabricant d'origine de la substance active. Le fabricant d'origine peut répondre à l'autorité compétente directement ou par l'intermédiaire de ses agents autorisés (dans ce contexte, «autorisé» signifie autorisé par le fabricant).
- 6.20. Les instructions spécifiques applicables aux certificats d'analyse sont détaillées à la section 11.4 de la partie II du volume 4 d'EudraLex.

CHAPITRE 7 — RETOURS, RÉCLAMATIONS ET RAPPELS**Retours**

- 7.1. Les substances actives retournées doivent être identifiées comme telles et mises en quarantaine pendant l'enquête.
- 7.2. Les substances actives qui ne relèvent plus de la responsabilité du distributeur doivent uniquement être réintégrées au stock approuvé lorsque toutes les conditions suivantes sont remplies:
- i) la substance active est dans son (ou ses) contenant(s) d'origine non ouvert(s), avec tous les scellés d'inviolabilité d'origine et en bon état;
 - ii) il est démontré que la substance active a été stockée et manipulée dans des conditions appropriées. Le client doit fournir des informations écrites à cet effet;
 - iii) la durée de vie restante est acceptable;
 - iv) la substance active a été examinée et évaluée par une personne formée et autorisée à le faire;
 - v) il n'y a eu aucune perte d'informations ou de traçabilité.

Cette évaluation doit tenir compte de la nature de la substance active, de toutes les conditions particulières de stockage qu'elle nécessite et du temps écoulé depuis sa livraison. Si nécessaire et s'il existe le moindre doute concernant la qualité de la substance active retournée, il est recommandé de demander l'avis du fabricant.

- 7.3. Les enregistrements relatifs aux substances actives retournées doivent être conservés. Pour chaque retour, la documentation doit comprendre:
- i) le nom et l'adresse du destinataire qui retourne les substances actives;
 - ii) le nom ou la désignation de la substance active, le numéro de lot de la substance active et la quantité retournée;
 - iii) le motif du retour;
 - iv) l'utilisation ou la destruction de la substance active retournée et les enregistrements des évaluations réalisées.
- 7.4. Seul du personnel dûment formé et habilité doit autoriser le retour des substances actives dans le stock. Les substances actives réintégrées dans le stock vendable doivent être positionnées de telle sorte que le système de rotation du stock fonctionne efficacement.

Réclamations et rappels

- 7.5. Toutes les réclamations, reçues oralement ou par écrit, doivent être enregistrées et faire l'objet d'une enquête conformément à une procédure écrite. Lorsqu'une réclamation porte sur la qualité d'une substance active, elle doit être examinée par le distributeur conjointement avec le fabricant d'origine de la substance active afin de déterminer si des mesures supplémentaires doivent être prises, auprès des autres clients qui peuvent avoir reçu cette substance active, auprès de l'autorité compétente ou auprès des deux. L'enquête visant à déterminer la cause de cette réclamation doit être réalisée et documentée par la partie concernée.
- 7.6. Les enregistrements relatifs à une réclamation doivent mentionner:
- i) le nom et l'adresse du plaignant;
 - ii) le nom, le titre, le cas échéant, et le numéro de téléphone de la personne ayant effectué la réclamation;
 - iii) la nature de la réclamation, y compris le nom et le numéro de lot de la substance active;
 - iv) la date de réception de la réclamation;
 - v) la mesure prise dès réception de la réclamation, y compris les dates et l'identité de la personne ayant pris la mesure;
 - vi) toute mesure de suivi prise;
 - vii) la réponse fournie à l'auteur de la réclamation, y compris la date d'envoi de la réponse;
 - viii) la décision définitive prise pour le lot de substance active.
- 7.7. Des enregistrements des réclamations doivent être conservés afin d'évaluer les tendances, la fréquence d'apparition par produit et le degré de gravité, en vue de prendre des mesures supplémentaires et, le cas échéant, des mesures correctives immédiates. Les autorités compétentes doivent avoir accès à ces enregistrements lors des inspections.
- 7.8. Lorsqu'une réclamation fait référence au fabricant d'origine de la substance active, l'enregistrement conservé par le distributeur doit inclure toute réponse reçue de ce dernier, y compris la date et les informations fournies.
- 7.9. Dans l'éventualité d'une situation grave ou pouvant mettre la vie en danger, les autorités locales, nationales et/ou internationales doivent être informées et leurs avis demandés.
- 7.10. Une procédure écrite doit définir les circonstances dans lesquelles un rappel de la substance active doit être envisagé.

- 7.11. La procédure de rappel doit désigner qui doit être impliqué dans l'évaluation des informations, comment un rappel doit être initié, qui doit être informé du rappel, et les modalités de traitement de la matière rappelée. La personne désignée (voir la section 3.1) doit être impliquée dans le processus de rappel.

CHAPITRE 8 — AUTO-INSPECTIONS

- 8.1. Le distributeur doit procéder à des auto-inspections et les enregistrer pour contrôler la mise en œuvre et le respect des présentes lignes directrices. Des auto-inspections régulières doivent être effectuées conformément à un calendrier approuvé.
-

ANNEXE

Glossaire des termes applicables aux présentes lignes directrices

Termes	Définition
Lot	Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé.
Numéro de lot	Combinaison unique de chiffres, de lettres et/ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle l'historique de la production et de la distribution peut être établi.
Courtage de substances actives	Toute activité liée à la vente ou à l'achat de substances actives, qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment et au nom d'une personne physique ou morale tierce.
Étalonnage	Démonstration qu'un instrument ou un appareil particulier fournit des résultats dans des limites définies, par comparaison avec ceux obtenus par un étalon de référence ou un étalon raccordé, dans une plage appropriée de mesures.
Destinataire	Personne à qui l'envoi doit être livré, par terre, mer ou air.
Contamination	Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de corps étrangers, dans ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire ou d'une substance active pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.
Distribution des substances actives	Toute activité qui consiste à se procurer, importer, détenir, fournir ou exporter des substances actives, à l'exclusion du courtage.
Écart	Déviation par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi.
Date de péremption	Date apposée sur le contenant et/ou les étiquettes d'une substance active, spécifiant la durée durant laquelle la substance active est supposée rester à l'intérieur des spécifications établies pour sa durée de vie si elle est stockée dans des conditions définies, et après laquelle elle ne doit plus être utilisée.
Substance active falsifiée	Toute substance active comportant une présentation mensongère: <ul style="list-style-type: none"> a) de son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de son nom ou de sa composition eu égard à ses ingrédients, quels qu'ils soient, et à leur dosage; b) de son origine, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine; ou c) de son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.
Détention	Stockage de substances actives.
Procédure	Description documentée des opérations à effectuer, des précautions à prendre et des mesures à appliquer, directement ou indirectement liées à la distribution d'une substance active.

Termes	Définition
Acquisition	Le fait d'obtenir, de se procurer, d'acheter des substances actives auprès de fabricants, d'importateurs ou d'autres distributeurs.
Gestion du risque qualité	Processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité d'une substance active tout au long du cycle de vie du produit.
Système qualité	L'ensemble des aspects d'un système qui met en œuvre une politique qualité et garantit que les objectifs qualité sont atteints (lignes directrices Q9 de la Conférence internationale sur l'harmonisation).
Quarantaine	Statut des matières isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces dans l'attente d'une décision ultérieure d'acceptation ou de rejet.
Date de recontrôle	Date à laquelle une matière doit être réexaminée afin de s'assurer qu'elle est encore apte à être utilisée.
Approvisionnement	Toutes les activités consistant à fournir, à vendre, à donner des substances actives à des distributeurs, pharmaciens ou fabricants de médicaments.
Signé (signature)	Enregistrement de la personne qui a réalisé une action ou une revue particulière. Cet enregistrement peut être des initiales, une signature complète manuscrite, un cachet personnel ou une signature électronique authentifiée et sécurisée.
Transport	Déplacement de substances actives d'un lieu à un autre sans stockage intermédiaire pour des durées injustifiées.
Validation	Programme documenté fournissant un degré élevé d'assurance qu'un procédé, une méthode ou un système produira de façon constante un résultat répondant à des critères d'acceptation prédéterminés.