Étiquetages et conditionnements des médicaments de la Pharmacie centrale des armées : garantir le bon usage et adapter le développement pharmaceutique aux contraintes opérationnelles.

I. Besse-Bardot, P. Pejak, S. Bardot, A. Pech.

Département des affaires réglementaires, Pharmacie centrale des armées, Site de Chanteau, route départementale 97, TSA 3004 – 45404 Fleury les Aubrais Cedex.

Article reçu le 6 octobre 2009, acepté le 10 août 2010.

Résumé

La Pharmacie centrale des armées fabrique des médicaments sous autorisation de mise sur le marché et des préparations hospitalières pour les besoins spécifiques des armées. Les étiquetages et conditionnements des médicaments qu'elle fabrique respectent les mentions réglementaires. Ces dernières années, l'évolution de la réglementation a permis de fournir une information plus fiable aux utilisateurs et prescripteurs. En parallèle, la Pharmacie centrale des armées doit adapter au mieux les conditionnements au besoin opérationnel des forces. Pour cela, elle développe des étiquetages et des contenants qui prennent en compte non seulement les évolutions des exigences des autorités de santé mais aussi le retour d'expérience issu de l'emploi des médicaments spécifiques sur le terrain.

Mots-clés : Conditionnement. Médicament. Pharmacie centrale des armées.

Abstract

CHOICE OF LEGAL INFORMATION AND PACKAGING FOR DRUG MANUFACTURED BY *PARMACIE CENTRALE DES ARMÉES*.

The *Pharmacie centrale des armées* (PCA) manufactures medicinal products under marketing authorization and under hospital product status. In this scope, legal information on the finished product packaging complies with the health authiorities requirements. During the last years, the regulation concerning legal information has changed in order to provide users and prescribers a safes medical information. At the same time, *the Pharmacie centrale des armées* has had to fit products packaging to military need. In that way, labels and packaging are also developed according to experience feedback.

Keywords: Drug. Packaging. Pharmacie centrale des armées.

Introduction.

La Pharmacie centrale des armées (PCA) est un établissement pharmaceutique (1) de fabrication et d'exploitation de médicaments destinés à l'usage humain. La PCA est également une pharmacie à usage intérieur (2) autorisée à fabriquer des préparations hospitalières et des produits officinaux divisés afin de fournir aux hôpitaux et aux services médicaux des armées des médicaments spécifiques, en l'absence de spécialités disponibles et/ou adaptées. Ces deux statuts permettent à la PCA de fonctionner et de fournir les médicaments nécessaires au soutien des forces.

La PCA est soumise aux dispositions du Code de la Santé publique (CSP) pour la fabrication de ses médicaments et notamment à celles relatives à l'étiquetage et au conditionnement.

Règles de rédaction des étiquetages des médicaments.

Mentions obligatoires sur les conditionnements.

L'article L 5121-20 troisième alinéa du CSP prévoit la parution de bonnes pratiques d'étiquetage des

I. BESSE-BARDOT, pharmacien principal, P. PEJAK, pharmacien principal, S. BARDOT, pharmacien en chef, praticien certifié, A. PECH, pharmacien en chef.
Correspondance : Département des affaires réglementaires, Pharmacie centrale des armées, Site de Chanteau, route départementale 97, TSA 3004 – 45404 Fleury les Aubrais Cedex.
E-mail : pca.ar@daec-ssa.com

médicaments. Ces bonnes pratiques ne sont pas encore disponibles à ce jour. Les règles d'étiquetage reposent donc aujourd'hui sur des textes divers (décrets, arrêtés, etc) et nombreux.

Cas général.

Pour les médicaments sous Autorisation de mise sur le marché (AMM), l'article R 5121-138 définit les mentions obligatoires, qui doivent figurer sur l'étiquetage du conditionnement extérieur ou, à défaut, l'étiquetage du conditionnement primaire des médicaments.

Le cas général des mentions obligatoires à apposer sur les médicaments est présenté dans le tableau I.

Petits conditionnements.

Les articles R 5121-141 et 5121-142 prévoient des mesures dérogatoires aux mentions précédemment décrites quand l'importance des mentions est incompatible avec les dimensions du conditionnement : blisters et ampoules ou autres petits conditionnements.

Ces articles précisent que les petits conditionnements peuvent ne comporter que les indications relatives à la dénomination et aux mentions variables auxquelles s'ajoutent pour les blisters le nom du titulaire de l'AMM et pour les ampoules et autres petits conditionnements le mode d'administration, la voie d'administration ainsi que le contenu en poids, volume ou unité.

Pictogramme de vigilance.

Sur le conditionnement extérieur, doivent figurer également, les pictogrammes liés à la présence de certaines substances actives dans le médicament (article R 5121-139) ou toute autre information compatible avec le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament et utile pour les patients.

C'est le cas des pictogrammes relatifs aux médicaments ayant un effet sur la capacité de conduite des véhicules ou l'utilisation de machines. Ces pictogrammes sont au nombre de trois et sont présentés dans la figure 1.

Tableau I. Mentions obligatoires devant figurer sur les conditionnements des médicaments sous statut d'AMM.

Mention principale	Remarques	Autre mention éventuelle/Particularités
Dénomination du médicament ou produit suivi (si un seul principe actif), de la dénomination commune et dosage	Dénomination disposée de façon apparente sur la spécialité Le nom de fantaisie ne doit pas prêter à confusion avec d'autres médicaments et ne pas induire en erreur sur la qualité du médicament (art.R5121-3)	La mention du destinataire peut être portée sur le conditionnement (« adultes »…).
Composition qualitative et quantitative en principe actif	Dénomination Commune Internationale par unité de prises ou selon la forme d'administration pour un volume ou un poids déterminé	
Forme pharmaceutique et contenu en poids, volume ou unité de prise	La forme pharmaceutique est définie au niveau international (« reference standard terms ») La forme peut n'apparaître que sur le conditionnement extérieur	S'il existe plusieurs formes, le fabricant doit souligner cette mention afin d'éviter les confusions
Liste des excipients à effet notoire	Ils sont mentionnés en annexe du répertoire des génériques	Si le produit est injectable, préparation topique ou un collyre, tous les excipients doivent être mentionnés.
Mode d'administration et si nécessaire voie d'administration		Les autres indications liées à l'utilisation doivent figurer sur la notice
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants		
Mise en garde spéciale	Si justifiée	
Précaution particulière de conservation	S'il y a lieu	
Précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets	S'il y a lieu	
Nom et adresse du titulaire de l'AMM.	En pratique figurent également sur les notices le nom et l'adresse de l'exploitant	Modification en cours au niveau européen : seul figurera le titulaire de l'AMM
Mention « médicament autorisé n° » suivi du numéro de l'identification administrative de la présentation	code CIP : Code d'identification de la présentation. En clair et codé	Au 31 décembre 2010, le code CIP à 13 chiffres sera intégré avec le numéro de lot et la date de péremption dans un système d'identification selon la norme DATA-MATRIX. Celui-ci permettra d'améliorer la traçabilté des spécialités et de prévenir la contrefaçon.
Indication thérapeutique	Si médicament non soumis à prescription	
Classement du médicament en matière de délivrance	Liste I, II, stupéfiants, prescription restreinte, médicament réservé à l'usage hospitalier	
Mentions variables : numéro du lot de fabrication et date de péremption	en clair (mois/année)	Peut être codé. En projet DATA MATRIX



Figure 1. Pictogrammes de vigilance (niveau 1 : jaune – niveau 2 : orange – niveau 3 : rouge).

Dispositions réglementaires liées au type de médicament.

Substances véneneuses et listes.

L'article L. 5132-1 du CSP définit comme vénéneuses :
– les substances dangereuses (classées en diverses catégories en fonction du risque : art. R. 5132-2 du CSP) ;
– les substances stupéfiantes ;
– les substances psychotropes ;
– les substances inscrites sur les listes I et II.

Pour les substances vénéneuses, le choix d'un emballage ou d'un contenant doit éviter toute confusion avec un produit destiné à l'alimentation humaine ou animale (art. R. 5132-17 du CSP).

L'emballage extérieur des médicaments incluant ce type de substance (spécialités ou préparations) comporte un espace blanc placé sous la dénomination de la spécialité ou du produit entouré :
– d'un filet rouge pour les stupéfiants et la liste I (art. R. 5132-25 du CSP) ;
– d'un filet vert pour les médicaments incluant des substances inscrites sur la liste II (art. R. 5132-25 du CSP).

Les mentions suivantes sont également portées sur le conditionnement extérieur : « ne pas avaler », « ne pas faire avaler », « respecter les doses prescrites » imprimé en caractères noirs sur fond rouge ainsi que la mention « uniquement sur ordonnance » en caractères noirs. Cette dernière n'est pas obligatoire si les conditionnements primaires n'incluent qu'une dose d'utilisation. Par ailleurs, l'évolution récente de la réglementation permet de s'exonérer d'inscrire la mention « respecter les doses prescrites » (3), si celle-ci est mentionnée sur l'emballage extérieur et si son apposition sur les ampoules et petits conditionnements primaires ne permet pas une lisibilité optimale des « autres mentions obligatoires ».

Les substances vénéneuses concernées sont classées sur proposition du directeur général (DG) de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) puis par arrêté du ministre de la Santé. Quand un médicament contient plusieurs substances classées, il suit le régime de la classe la plus stricte. Il existe des doses d'exonération fixées par arrêté du ministre de la santé.

Stupéfiants.

Pour les stupéfiants, des mentions relatives aux durées de prescription sont également susceptibles d'être portées sur le conditionnement. Actuellement, les règles relatives à la prescription des stupéfiants sont définies, notamment par l'article R. 5132-30 du Code de la Santé publique, modifié par le décret 2007-157 du 5 février 2007 (4). Ce décret récent prévoit que la prescription des stupéfiants et assimilés est inférieure ou égale à 28 jours ; mais la règle des 7 ou 14 jours disparaît au profit d'une durée maximum de traitement, fixée au cas par cas par arrêté.

Mentions variables.

Sur le conditionnement des médicaments (fig. 2) figurent les mentions dites variables qui sont modifiées pour chaque lot : il s'agit du numéro de lot et de la date de péremption du médicament. La date de péremption est portée sous la forme mois/année. Ces mentions permettent d'assurer la traçabilité du médicament et figurent sur les conditionnements primaires ou directement en contact avec le médicament, et secondaire c'est-à-dire l'emballage extérieur du médicament.

Selon l'article R 5121-138 du CSP, ces mentions sont obligatoires sur tous les conditionnements qu'il s'agisse de grand ou petit volume.

Cas des notices.

Présence obligatoire.

L'article R. 5121-148 du CSP rend obligatoire la présence d'une notice d'information pour l'utilisateur de tout médicament ou produit sauf si l'ensemble des mentions susceptibles d'y figurer décrites à l'article R 5121-149 sont présentes sur le conditionnement extérieur ou le conditionnement primaire. La notice doit être en français, lisible et compréhensible. Les rubriques des mentions qui doivent figurer sur la notice sont strictement définies par l'article R. 5121-149 du CSP.

Ces mentions doivent être conformes au RCP validé par l'Afssaps lorsqu'il s'agit d'un médicament sous AMM. Lors de l'obtention de l'AMM, l'ensemble de l'étiquetage primaire, secondaire, notice et RCP sont validés par l'Afssaps dans la lettre d'ampliation autorisant le médicament.



Figure 2 : Exemples de conditionnements de médicaments fabriqués par la Pharmacie centrale des armées.

Deux cas d'exonération sont précisés :
– lorsque le médicament n'est pas destiné à être fourni directement au patient ;
– lorsqu'il est mis à disposition du patient à titre exceptionnel notamment en raison de l'indisponibilité du médicament ayant une AMM en France.

Dans ces cas, le DG de l'Afssaps peut exonérer de l'obligation de faire figurer certaines mentions et de rédiger la notice en français.

Dispositions particulières aux préparations.

Les bonnes pratiques de préparations publiées en 2007 (5), listent les mentions obligatoires à faire figurer sur le conditionnement des préparations « terminées », « dans l'attente de l'adoption des règles relatives à l'étiquetage des préparations ». Ces mentions sont présentées dans le tableau II.

Ces mentions sont proches de celles exigées pour les spécialités sous AMM. La présence d'une notice n'est pas obligatoire pour les préparations assurées par une pharmacie à usage intérieur mais les bonnes pratiques de préparations précisent que si des conditions particulières le justifient, la préparation est accompagnée d'une notice de bon usage.

L'article R5121-148 du CSP établit que la présence d'une notice est obligatoire pour tous les médicaments, sauf exonérations déjà citées. Cette présence était explicitement limitée aux médicaments sous AMM dans l'article R5143, section « médicament soumis à autorisation », avant la refonte du CSP intervenue en 2000.

Tableau II. Mentions obligatoires devant figurer sur les conditionnements des médicaments sous statut de préparations.

Mention principale	Remarques
Dénomination du médicament et dosage	
Dosage en substance active	Dénomination Commune Internationale
Forme pharmaceutique	
Voie d'administration	
Mentions variables : numéro du lot de fabrication et date de péremption	En clair
Mode de conservation	S'il y a lieu
Nom et adresse de la pharmacie à usage intérieur	
Indications éventuelles aidant au bon usage	Posologie, mode d'utilisation, précautions d'emploi, présence d'excipients à effet notoire
Classement du médicament en matière de délivrance	

La loi du 4 mars 2002 (6) relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé des patients a renforcé la nécessité d'informer l'utilisateur.

La PCA réalise depuis 2002 la rédaction de notices d'informations pour les médicaments qu'elle fabrique quelque soit le statut. Un exemple de notice de la Morphine en dispositif d'auto-injection plastique est présenté en figure 3.

Rédaction de l'étiquetage.

Choix de la dénomination d'un médicament.

L'agence européenne des médicaments (emeA) a édicté des recommandations en matière de dénomination des médicaments dans le cadre des procédures centralisées de demandes d'AMM, dont les dossiers sont évalués à Londres (7). Les agences nationales s'en inspirent lors des procédures d'évaluation nationales.

La dénomination du médicament est un nom de fantaisie ou le nom de la molécule sous dénomination commune internationale (DCI) et suivie du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, dans le cas particulier des génériques. Ce choix est essentiellement basé sur l'absence de confusion possible de la dénomination du médicament (impression, écriture ou prononciation) avec celle d'un autre médicament présent sur le marché. Le nom du médicament ne doit pas induire en erreur sur une information thérapeutique ou pharmaceutique. Il ne doit pas non plus tromper sur la composition du produit.

Selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (8), le nom du médicament ne doit pas dériver d'une dénomination commune internationale ni comporter le segment clé d'une DCI, sauf dans des cas bien limités et justifiés.

Il est préférable que le nom d'un médicament soit composé d'un seul mot. L'ajout de lettres ou de chiffres doit également être évité. L'utilisation d'abréviation ou de qualificatif en lettres est acceptable et doit être réservé à des cas limités : c'est ainsi le cas pour des informations sur les caractéristiques du produit ou pour le différencier d'un autre produit afin de permettre aux personnels de santé ou aux patients de choisir le médicament approprié (ex : forme pédiatrique ou à libération prolongée). L'utilisation d'abréviation est autorisée si le risque d'erreur de médication induite par cette abréviation est faible et si l'utilisation d'un nom complexe affecte négativement sa mémorisation, sa prononciation et sa prescription.

Le nom ne doit pas véhiculer de message promotionnel ni posséder une connotation négative dans l'une des langues de l'Union européenne.

Pour les associations, le nom retenu doit être suffisamment différent du nom de chaque substance active prise séparément.

À l'image de l' *invented Name Review Group* (NRG) au niveau européen, il existe un groupe de travail au niveau de l'agence française. Ce groupe évalue la recevabilité des dénominations des médicaments mis sur le marché français selon des critères analogues à ceux de l'agence européenne.

En résumé, la principale règle consiste à éviter toute confusion que ce soit avec d'autres produits ou que ce soit à travers une mauvaise utilisation, en raison d'une mention équivoque.

Malgré ce filtre réglementaire, certaines alertes récentes révèlent l'impact d'une mauvaise sélection du nom des médicaments. L'afssaps a ainsi diffusé en janvier 2008, une liste des risques de confusion qui lui ont été signalés : par exemple, Hyperium versus Hypericum, Tobrex versus Tobradex, Coversyl *versus* Coversal… En juillet 2006, l'Afssaps a diffusé un message d'alerte relatif à plusieurs cas de confusion entre Méthotrexate et Meteoxane, ainsi qu'une liste des autres confusions de noms signalées à son guichet « erreurs médicamenteuses » (9).

Par ailleurs, les publications régulières de la revue « PRESCRIRE » alertent les professionnels de santé sur les risques de confusion possibles pour les médicaments co-existants sur le marché français (10).

Dispositions des mentions.

Caractères d'accroches.

Au sein de la dénomination du médicament, une discrimination par des caractères d'accroche est préconisée pour une liste limitative de spécialités utilisées dans des situations d'urgence et contenant des substances actives à risque : il s'agit des spécialités contenant de l'adrénaline, de l'atropine et de l'éphédrine (3).

Les premières lettres du nom seront alors identifiées en caractères majuscules, mises ainsi en valeur par rapport au reste du nom (ADREnaline, ATROPine, EPHEDrine). La notion de substance active à risque est au centre de cette mesure, la lecture complète de l'étiquette demeurant nécessaire comme seule garantie d'une bonne administration par le personnel soignant.

Des logos peuvent être insérés dans la notice afin de favoriser la compréhension du mode d'administration ou alerter sur les risques liés au médicament. La notice de la doxycycline fabriquée par la PCA comporte ainsi un logo « ! » pour préciser la nécessité de la prise au milieu d'un repas avec de l'eau.

Des pictogrammes d'emploi peuvent être utilisés sur l'étiquette et/ou dans la notice afin de préciser les conditions de prise. Le mode d'emploi d'INEUROPE® spécialité sous AMM ainsi que celui de MORPHINE (fig. 3) en dispositif d'auto-injection plastique figurent à la PCA sur les conditionnements extérieurs.

Dosages.

Les dosages sont généralement mis en évidence en caractère gras sur les étuis des médicaments. Ce principe est surtout indispensable lorsqu'une gamme de dosages existe pour un même médicament. Dans ce cas, une couleur est généralement associée au dosage afin d'éviter toute confusion entre les dosages lors de la dispensation et/ou de la prise.

À la PCA, la gamme Iodure de potassium 130 mg et 65 mg a ainsi été identifiée par des nuances de bleu, le dosage étant décalé par rapport au texte en interlignes. Les deux conditionnements sont présentés en figure 4.

Dans le même esprit, le dosage des poches PVC a été déplacé et la taille des caractères augmentée, afin de mieux identifier le produit et ainsi de répondre favorablement à des réclamations des utilisateurs.

Mentions liées à l'usage specifique.

Santé publique.

Dans le cadre des besoins de santé publique, certaines mentions validées par l'afssaps lors de l'octroi des AMM sont portées sur l'étiquetage des antidotes.

La mention « à prendre sur ordre des autorités compétentes » a été retenue pour les comprimés d'IODURE DE POTASSIUM 65 mg et 130 mg.

La mention « ce médicament est destiné à être utilisé uniquement en cas de pandémie grippale » a été retenue pour les comprimés d'Oseltamivir PG 30 mg fabriqués par la PCA, dans le cadre de la participation du Service de Santé des Armées au plan pandémie grippale.

Usage militaire.

Pour les médicaments spécifiquement militaires, certaines mentions validées par l'afssaps lors de l'octroi des AMM figurent sur le conditionnement. Les mentions



Figure 3. Notice pour le dispositif d'autoinjection de Morphine 10 mg/mL.



Figure 4. Boîtes d'IODURE DE POTASSIUM 65 mg et 130 mg.

« utilisation uniquement militaire », « à ne prendre que sur instructions des autorités compétentes » ont été portées sur le blister des comprimés de Pyridostigmine et sur leur étui.

L'étiquetage des médicaments est constitué de mentions obligatoires, imposées par la réglementation pharmaceutique, certaines mentions ne s'appliquant qu'à des classes particulières de médicaments ou ayant un effet sur la vigilance.

À ces mentions sont également associées tous les éléments qui favorisent la prise qu'il s'agissent de la présence de notice, de caractères d'accroche, de mode d'emploi ou d'administration ou de mentions liées à un usage spécifique.

Ces règles générales de rédaction des étiquetages des médicaments sont communes à l'ensemble des laboratoires fabriquant des médicaments. Le cadre particulier d'emploi des médicaments fabriqués par la PCA, en milieu militaire, va déterminer le choix du conditionnement des produits fabriqués.

Critères de choix des conditionnements des médicaments fabriqués par la PCA.

Les médicaments fabriqués par la PCA sont destinés aux besoins des armées. Par ailleurs, les missions de santé publique constituent également une part de l'activité de production de l'établissement pharmaceutique. L'information associée aux médicaments fabriqués par la PCA ainsi que leurs conditionnements doivent être adaptés à des patients et des prescripteurs militaires. L'évolution réglementaire doit être prise en compte par la PCA au fil du temps sur les conditionnements des médicaments.

Le choix du conditionnement va prendre en compte la contrainte opérationnelle du milieu militaire. En effet, le cadre d'utilisation particulier des opérations militaires, sans équivalent dans le secteur civil, impose que le combattant dispose de tous les médicaments permettant son maintien en conditions, y compris certains médicaments de prescription réglementée.

Ces éléments vont contribuer au choix du conditionnement des médicaments fabriqués par la PCA.

Adapter l'étiquetage aux évolutions réglementaires.

Cas de l'harmonisation de l'étiquetage des petits conditionnements de solutions injectables (ampoules et dispositifs d'auto-injection).

Afin de prévenir les erreurs médicamenteuses et afin d'aider la lecture et l'interprétation des mentions de l'étiquetage, l'afssaps a engagé un plan d'harmonisation des étiquetages de petits conditionnements primaires de solution injectable de contenance inférieure ou égale à 10 ml, voire 20 ml.

Ce plan a débuté en 2005 pour la morphine puis s'est poursuivi en 2006-2007 pour l'adrénaline, l'atropine. Ce plan s'est décliné en 2008-2009 par une seconde étape d'harmonisation pour 42 substances actives, dont le chlorure de sodium et la noradrénaline. En raison de leurs indications, dans des situations d'urgence et/ou en anesthésie réanimation, les médicaments concernés par cette deuxième étape n'ont fait l'objet d'aucun échange ni de rappel de lot afin de maintenir leur mise à disposition continue et immédiate. Ainsi, conformément à la circulaire DHOS/E2/AFSSAPS/2008/366 du 19 décembre 2008, les établissements de santé ont dû élaborer un plan de prévention et de gestion des risques afin d'éviter la coexistence dans un même service de soins, de deux modes d'étiquetage différents pour une même présentation, compte tenu de l'enjeu de sécurité pour le patient.

Tout en rappelant que la lecture attentive des étiquetages doit demeurer la règle à respecter avant toute administration, l'Afssaps a formulé des recommandations (3) pour l'étiquetage des médicaments de petit volume concernant :

– la typographie : les caractères doivent être de couleur noire, sauf exception ;

– la disposition des mentions sur l'ampoule: afin de favoriser la lecture complète de la dénomination, les mentions doivent, sauf exception justifiée, être disposées selon l'axe longitudinal ou parallèle à celui de l'ampoule ;

– le mode d'expression de la concentration des substances actives : suppression des expressions en pourcentage, sauf pour les électrolytes.

Afin de s'adapter à l'évolution réglementaire, la PCA a ainsi réalisé les actions suivantes :

– mise à jour des dossiers d'étiquetage (typographie, mentions, dispositions) ;

– information à l'attention des utilisateurs : messages en 2005 et 2009 vers les utilisateurs hospitaliers et les unités via les directions régionales ;

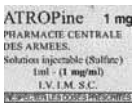
– transmission à l'afssaps de certains dossiers d'étiquetage pour évaluation : atropine et adrénaline.

Un tableau comparatif ancien / nouvel étiquetage pour les ampoules est présenté dans le tableau III.

Cas des stupéfiants.

Dans les armées, la réglementation relative aux stupéfiants est régie par deux instructions ministérielles (12, 13) qui sont en cours de révision. Dans la pratique, certains militaires doivent disposer de trousses individuelles ou collectives contenant des médicaments

Tableau III. Tableau comparatif ancien/nouvel étiquetage ampoules d'atropine.

Dénomination	Ancien étiquetage		Étiquetage actuels	
Atropine (sulfate) Pharmacie centrale des armées 1 mg/ml, solution injectable	ATROPINE Sulfate Pharmacie centrale des armées 0,1 % Un mg. Un ml – I.V I.M. SC RESPECTER LES DOSES PRESCRITES	LOT : PER :	ATROPine PHARMACIE CENTRALE DES ARMÉES, Solution injectable (Sulfate) 1 mg 1 ml – (1 mg/ml) I.V. I.M. S.C. RESPECTER LES DOSES PRESCRITES	LOT : PER :
			Spécimen : 	
Atropine (sulfate) Pharmacie centrale des armées 2 mg/ml, solution injectable	ATropine sulfate Pharmacie centrale des armées 0,2 %, solution injectable Dix mg. Cinq ml – I.V RESPECTER LES DOSES PRESCRITES	LOT : PER :	ATROPine PHARMACIE CENTRALE DES ARMÉES, Solution injectable (Sulfate) 10 mg 5 ml – (2 mg/ml) Voie I.V. RESPECTER LES DOSES PRESCRITES	LOT : PER :
			Spécimen : 	

soumis à une prescription réglementée, par exemple la morphine. En 2007, la réglementation relative aux stupéfiants a été assouplie, tout en maintenant une comptabilité stricte. Ceci a conduit aux travaux d'adaptation des instructions minitérielles en vigueur. Cependant dès aujourd'hui, la morphine est mise à disposition directe du combattant. Le suivi en comptabilité permet d'encadrer l'utilisation, lors des perceptions et des reversements, et ainsi d'éviter tout détournement. L'objet de ces évolutions est de permettre un accès au traitement de la douleur, objectif majeur dans les circonstances opérationnelles militaires.

Évolution des RCP/notices en 2008.

La réglementation communautaire a entraîné une modification du CSP en 2008 (14) pour l'information liée aux médicaments. Outre le nouveau format du Résumé des caractéristiques produit (RCP), il s'agissait de rendre obligatoire l'identification en braille des médicaments ainsi que la réalisation de tests de lisibilité de la notice avant l'octroi de l'AMM. La modification du RCP a porté sur l'apparition de nouvelles rubriques relatives à la catégorie particulière des médicaments radiopharmaceutiques et aux modalités d'élimination des médicaments.

La PCA a ainsi adopté les nouvelles exigences réglementaires pour l'information de l' IODURE DE POTASSIUM Pharmacie centrale des armées 65 mg, comprimé sécable déposé en 2008. Pour cette spécialité destinée à être utilisée dans un cadre de santé publique, des informations en braille sont disponibles sur le conditionnement secondaire.

Par ailleurs, un test de lisibilité a été réalisé pour le dossier d'AMM de la « DOXYCYCLINE Pharmacie centrale des armées 100 mg, comprimé » en application de l'article R. 5121-25 du CSP. Le résultat de ce test a été demandé par l'Afssaps dans le cadre de l'évaluation du dossier d'AMM et a conduit à augmenter le nombre de feuillets de l'étiquette-notice afin d'en améliorer la lisibilité. La qualité de l'information a été jugée satisfaisante par les groupes de patient, ce qui présente un intérêt en terme d'observance pour ce médicament prescrit au long court comme traitement antipaludique. Par ailleurs, l'indication en braille du dosage et de la forme pharmaceutique est envisagé pour ce médicament utilisé dans le risque biologique du charbon.

Adapter les conditionnements à l'opérationnel.

Cas des antipaludiques.

La « doxycycline Pharmacie centrale des armées 100 mg, comprimé » est conditionnée en flacon Polyéthylène haute densité (PEHD) de 28 comprimés. Ce conditionnement présente un double avantage :

– le conditionnement en flacon PEHD permet une meilleure protection contre l'humidité que le conditionnement en blister, ceci est particulièrement intéressant en raison de l'utilisation en zone d'endémie du paludisme; les caractéristiques des comprimés contenus dans des flacons PEHD ont été comparés à ceux contenus dans des blisters après quatre mois en zones tropicales afin de justifier l'utilisation des flacons PEHD dans le développement du médicament ;

– la quantité de comprimés par pilulier permet d'assurer une meilleure observance après séjour en zone d'endémie, en effet la posologie pour les adultes est alors d'un comprimé par jour pendant quatre semaines, soit 28 comprimés.

Le NOPALU®, gélule est également conditionné en flacon PEHD.

Cas des dispositifs d'autoinjection.

Deux préparations hospitalières sont actuellement conditionnées dans un dispositif d'auto-injection plastique de 1 ml déposé aux USA sous le nom de marque uniject:

- l' « ATROPINE (sulfate) Pharmacie centrale des armées 2 mg », antidote utilisé dans les intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (neurotoxiques organophosphorés et carbamates) ou par les médicaments parasympathomimétiques ou cholinomimétiques ;

- la « MORPHINE (chlorydrate) Pharmacie centrale des armées 10 mg », utilisée dans le traitement des douleurs intenses lorsque les antalgiques de niveau plus faible sont insuffisants.

Ces médicaments sont destinés à être utilisés sur les théâtres d'opérations.

Ce dispositif de petit volume est placé dans un sachet, qui fait office de conditionnement secondaire et qui présente, outre les mentions réglementaires, un mode d'emploi adapté à l'utilisation par voie sous-cutanée. La facilité d'activation et d'administration permet une utilisation facile et rapide par le patient lui-même s'il est isolé.

Les premiers retours d'expérience, lors de l'utilisation des lots fabriqués en 2005, ont permis de déceler la fragilité du système d'activation du dispositif. La remontée d'information a ainsi permis de faire évoluer le dispositif en 2007 ; il est désormais inséré dans un tube plastique permettant d'éviter toute activation intempestive.

Cas des sirops.

Lors de l'évaluation du dossier d'AMM du sirop antitussif DEXTUSSIL, l'afssaps a exigé la présence sur le flacon d'un dispositif permettant l'administration de la dose usuelle, s'agissant d'un médicament d'automédication, à dose exonérée de dextrométhorphane. La PCA a donc ajouté au conditionnement du sirop un bouchon doseur adapté à la prise.

Les sirops fabriqués par la PCA sont également conditionnés en dosettes rigides permettant une prise aisée sur le terrain. Ce conditionnement concerne le sirop antitussif sous AMM et le sirop expectorant sous statut de préparation. Le remplacement de ce conditionnement est envisagé à cause des contraintes d'approvisionnement des complexes actuellement utilisés. Le choix de « sticks » (aluminium/polyéthylène) c'est à dire de dosettes souples telles qu'elles existent en agroalimentaire et pour certaines spécialités disponibles en officine (type GAVISCON) est arrêté.

Cas de la pyridostigmine.

L'octroi de l'AMM pour la pyridostigmine a entraîné une modification de l'étiquetage, du conditionnement secondaire notamment. En conséquence, la PCA a développé un nouvel étui en polypropylène (conditionnement secondaire) qui a été adressée à la section technique de l'armée de Terre (STAT) pour validation opérationnelle.

Des exemples de conditionnement proposés par la PCA sont présentés en figure 2.

Valider les conditionnements dans le cadre des développements réglementaires.

Après le choix du conditionnement, il faut prouver que celui ci est adapté aux conditions d'utilisation du médicament.

Études de stabilité ICH.

Dans le cadre de demandes d'enregistrement, le texte de recommandations européennes ICH Q1A (15) préconise d'étudier lors de son développement la stabilité du médicament dans son conditionnement commercial. Pour cela, des lots de produit fini, sont placés à différentes conditions de température et d'humidité, selon des conditions d'études standardisées.

En fonction du stade de développement, et si ces études sont menées très en amont, il pourra s'agir de lots de taille plus petite que celle qui sera retenue lors de la production industrielle. Lors de la demande d'AMM, le laboratoire devra s'engager à mener les mêmes études sur des lots de taille industrielle et fournir les résultats dès leur obtention.

Les données de stabilité permettent de déterminer la durée et les conditions de conservation du médicament. L'ensemble des médicaments fabriqués actuellement sous AMM par la PCA bénéficient de ces données.

Lors des études, le produit fini est placé dans son conditionnement commercial dans des étuves permettant de maintenir les trois conditions suivantes durant des périodes pré-déterminées (19) :

– à 25 °C +/- 2 °C et 60 % +/- 5 % d'humidité relative (HR) durant toute la période revendiquée de conservation ; cette condition d'étude est considérée comme la condition dite « long terme » ;

– à 30 °C +/- 2 °C et 65 % +/-5 % HR pendant 6 mois ; il s'agit d'une condition dite « intermédiaire » qui peut être poursuivie au delà de 6 mois en cas de mauvais comportement du produit dans les conditions dites « accélérées » ;

– à 40 °C +/-2 °C et 75 % +/-5 % HR pendant 6 mois. Pour ces conditions dites « accélérées », l'obtention de résultats non conformes entraîne l'apposition d'une condition de température sur le conditionnement du médicament : « à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C ».

Un exemple de protocole d'étude pour un médicament de péremption revendiquée à 5 ans est présenté dans le tableau IV.

En complément de ces études standards, en fonction du produit fini, d'autres études standardisées peuvent être menées :

– des études pour les produits finis contenus dans des conditionnements semi perméables (en long terme 25 °C/40 % HR ou 30 °C/35 % HR, accélérée 40 °C/Not More Than-NMT- 25 % HR et intermédiaire 30 °C/65 % HR). Une perte en eau d'au moins 5 % de le teneur initiale, après au moins 3 mois de stockage à 40 °C/NMT 25 % HR, est considérée comme un changement significatif du produit conditionné dans le contenant semi perméable. Cette condition permet de confirmer la nature semi perméable du contenant. Des études de ce type ont été menées par la PCA dans le cadre des AMM des poches PVC de solutés massifs ;

– des études de stabilité après première ouverture ou après reconstitution; elles sont généralement menées dans les conditions long terme de conservation et en conditions accélérées. Elles permettent de revendiquer pour les contenants multi-doses, par exemple les sirops, des durées de conservation après ouverture. La PCA a réalisé ce type d'étude pour l'AMM du sirop DEXTUSSIL. Pour l'INEUROPE® (avizafone, atropine, pralidoxime), une étude après reconstitution a été menée ;

– des études de stabilité pour les produits finis conservés au froid (la condition long terme est alors de +5 °C +/-3 °C et la condition accélérée de 25 °C/60 % HR ou dans le cas d'un produit congelé la condition long terme est unique de – 20 °C +/-5 °C). Ces conditions ont été appliquées pour la spécialité INEUROPE® dont la conservation à +5 °C pendant 4 ans a été documentée.

L'ensemble de ces études concerne des médicaments utilisés en France. Ces études sont analogues à celles menées par l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques qui fabriquent des médicaments sous AMM.

Les médicaments fabriqués par la PCA sont susceptibles d'être utilisés hors de France par les forces armées. Les théâtres opérationnels actuels sont situés pour la plupart en zones climatiques non tempérées. La PCA doit donc en tenir compte lors du choix de ses conditionnements et prouver aux autorités de santé, dans le cadre des dépôts d'AMM, le bon comportement de certains médicaments dans les conditions opérationnelles.

Conditions tropicalisées.

Jusqu'en 2003, l'utilisation des médicaments en zones tropicalisées obligeait les laboratoires à tester les médicaments dans des conditions de conservation particulières ; il s'agissait des conditions intermédiaires de stockage à 30 °C/60 % HR. L'adoption du guideline Q1F (16) relatif aux données de stabilité pour l'enregistrement dans les zones climatiques III et IV a entraîné une harmonisation des données avec le texte général de référence Q1A (15). La condition intermédiaire désormais introduite dans le texte général permet d'évaluer le comportement dans des zones de climat non tempéré à travers une condition légèrement modifiée par rapport au texte initial ; 30 °C/65 %HR au lieu de 30 °C/60 % HR (16). Les études permettent d'évaluer l'ensemble des conditions de conservation quelque soit le pays de déploiement des médicaments. L'évaluation est particulièrement importante pour les antipaludiques presque exclusivement réservés à une utilisation hors de France. La PCA évaluait donc avant 2003, pour ces produits, une condition supplémentaire tropicalisée.

Cycles opérationnels demandé par l'Afssaps.

Lors de l'évaluation des dossiers d'AMM, l'Afssaps tient compte de l'utilisation particulière des médicaments fabriqués par la PCA. La qualité des médicaments est ainsi particulièrement analysée à travers les conditionnements choisis et les données de stabilité fournies à l'appui du dossier. L'Afssaps demande parfois des évaluations complémentaires, hors textes standardisés, si elle le juge nécessaire pour apprécier la qualité du médicament.

Cas INEUROPE®.

Lors de l'évaluation du dossier INEUROPE® en 2007, l'Afssaps a ainsi demandé la mise en place de deux études complémentaires afin de reproduire au mieux les conditions opérationnelles d'utilisation du médicament. Ainsi, en complément des études ICH d'un médicament destiné à être conservé au froid (+5 °C en condition long

Tableau IV. Protocole d'étude de stabilité pour un médicament de péremption revendiquée à 5 ans.

	T0	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	18 mois	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Conditions normales 25 °C +/- 2 °C et 60 % +/- 5 % d'humidité relative (HR)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Conditions intermédiaires 30 °C +/- 2 °C et 65 % +/-5% HR	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-
Conditions accélérées 40 °C +/-2 °C et 75 % +/-5% HR	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-

terme et 25 °C en conditions accélérées) deux types d'étude ont été initiées, à la demande de l'Afssaps.

Congélation/décongélation.

« Des études de stabilité avec un changement de température (à +2 °C/+8 °C puis à 25 °C/60 % HR) auraient pu être réalisées sur les lots afin de valider les différentes conditions de conservation proposées pour la cartouche pré-remplie non conditionnée et pour le produit fini. » Telle était la demande de l'Afssaps lors de la première évaluation du dossier en 2007.

Des cycles de congélation décongélation ont été menées afin de simuler l'utilisation en régions froides. En effet l'antidote pour le traitement d'une intoxication par les neurotoxiques organophosphorés est susceptible d'être utilisé dans des conditions de terrain extrême. Ces études permettent de mettre en évidence un bon comportement du médicament lors des cycles de congélation-décongélation.

Cycle 5 °C/25 °C/40 °C

« Des données de conservation dans les conditions d'utilisation sont à fournir avant et après reconstitution (transport en campagne, dans le paquetage ou dans le vêtement du soldat) ». Telle était la demande de l'Afssaps lors de la première évaluation du dossier en 2007.

Un cycle opérationnel a permis alors d'évaluer le comportement du médicament lorsqu'il est soumis à des cycles de température correspondants aux différentes phases d'utilisation du médicament. Le médicament est initialement destiné à être stocké au froid à +5 °C sous forme de cartouche seule ou dans le dispositif. Lors d'un risque chimique, le médicament est sorti des chambres froides et potentiellement conservé durant un temps court de quelques mois (6 mois au maximum correspondant à la durée d'une opération extérieure). Il est susceptible durant ce temps d'être reconstitué et d'être conservé à des températures de 30 °C/60 % HR ou plus importante de 40 °C/75 % HR. Le médicament peut être sorti des enceintes après 1, 2, 3 ou 4 ans de conservation avant d'être stocké au maximum six mois et reconstitué. Une fois reconstitué il est conservé au maximum six mois aux deux températures de 30 °C ou 40 °C. Ces études sont encore en cours. Elles ont été initiées en 2007 et se dérouleront sur 5 ans. Les résultats sont transmis au fur et à mesure des mises à jour du dossier d'AMM à l'Afssaps.

Conclusion.

Le choix de l'étiquetage et du conditionnement des médicaments fabriqués par la PCA concilie deux logiques :

– une logique réglementaire s'appuyant sur les textes et les exigences de l'Afssaps lors de l'évaluation des dossiers,

– une logique opérationnelle qui doit permettre de mettre à disposition du combattant un médicament adapté au contexte d'emploi.

Ces deux logiques convergent de plus en plus puisque l'afssaps prend en compte l'usage militaire et/ou de santé publique dans l'évaluation de la qualité des produits fabriqués par la PCA. Parallèlement, la PCA suit l'actualité réglementaire et les recommandations correspondantes afin de garantir le statut de ses médicaments.

Dans ce contexte, la PCA reste un outil industriel adapté aux besoins militaires en médicaments. L'analyse du retour d'expérience des utilisateurs et la validation « terrain » des présentations permettent de maintenir un lien fort avec les forces armées.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Loi N° 94-43 du 18 janvier 1994, relative à la Santé Publique et à la protection sociale. www.legifrance.gouv.fr. Journal officiel de la République française N° 15 du 19 janvier 1994.
2. Décret N° 2000-1316 du 26 décembre 2000, relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le Code de la Santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État). www.legifrance.gouv.fr. Journal officiel de la République rrançaise N° 302 du 30 décembre 2000.
3. Article R. 5132-15 du Code de la Santé publique modifié par le décret 2007-596 du 24 avril 2007.
4. Décret 2007-157 du 3 février 2007 relatif aux substances vénéneuses et modifiant le code de la santé publique. Bonnes pratiques de préparation - Bulletin officiel N° 2007/7 bis de janvier 2008. Fascicule spécial, du ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports.
5. Loi N° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé – JORF du 5 mars 2002.
6. Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procédure, CPMP/328/98 du 11 décembre 2007. htpp://www.emea.europa.eu/
7. Organisation mondiale de la santé. WHA 46.19 http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/inn/orginn.shtml
8. Vigilances N° 39, bulletin de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, janvier 2008 (www.Afssaps.fr).
9. « Confusion entre noms commerciaux : entretenue par les agences du médicament. » La revue Prescrire décembre 2007;27(290): 941-4.
10. Circulaire DHOS/E2/AFSSAPS/2008/366 du 19 décembre 2008 relative aux mesures à mettre en place par les établissements de santé en vue de la substitution des conditionnements de certains médicaments injectables suite à des modifications d'étiquetage
11. IM N° 1789 DEF/DCSSA/OL/ER du 28 février 1991, relative à l'application dans les armées de la réglementation sur les substances vénéneuses destinées à la médecine.
12. IM N° 1792 DEF/DCSSA/OL/ER du 25 avril 1991 relative à la comptabilité spéciale des stupéfiants).
13. Décret 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain – JORF du 7 mai 2008.
14. ICH Q1A: Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products, CPMP/ICH/2736/99 d'août 2003 htpp://www.emea.europa.eu/
15. ICH Q1F : Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV, CPMP/ICH/421/02 de juin 2006 htpp://www.emea.europa.eu/