

APC

Fabrication de cytostatiques -
questionnaire

FABRICATION DE CYTOSTATIQUES

Questionnaire/ Liste de contrôle

Etat :
mai 2021

Avant-propos concernant la 2^{ème} version

À la suite de l'entrée en vigueur du supplément 11.2 de la 11^{ème} édition de la Pharmacopée helvétique (Ph. Helv.) le 1^{er} octobre 2015, le nouveau chapitre 20.2 introduit, entre autres, des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) applicables aux médicaments stériles en petites quantités. Elles règlent les méthodes de fabrication de médicaments stériles (y compris les cytostatiques). Le document désigné comme "annexe cytostatiques", introduit en date du 1^{er} juin 2006, n'est par conséquent plus en vigueur.

Compte-tenu des changements susmentionnés, l'Association des Pharmaciens Cantonaux (APC) et l'Association Suisse des Pharmaciens d'hôpitaux et de l'Administration (GSASA) ont considéré qu'il était nécessaire de réviser la 1^{ère} version du document relatif à la "Fabrication de cytostatiques – Questionnaire/Liste de contrôle" du 31 octobre 2007. Dans ce but, un nouveau groupe de travail comprenant des représentants de l'APC et de la GSASA a été chargé de procéder à ce travail. Les noms des personnes y participant figurent ci-après :

- Johanna Bouzid, Pharmacie de l'Hôpital cantonal BL, Cheffe SAQ, fabrication des cytostatiques
- Dr. Stefan Burkard, Chef du contrôle des médicaments en Suisse orientale et centrale, Zürich
- Dr. Dario Caronzolo, Chef de la Pharmacie de l'Hôpital régional de Bellinzone
- Marie-Christine Grouzmann, Pharmacienne cantonale VD
- Dr. Hans Martin Grünig, Pharmacien cantonal BL
- Dr. Uli Loesch, Hôpital universitaire de Bâle, Pharmacie de l'hôpital, Chef de la fabrication
- Dr. Samuel Steiner, Pharmacien cantonal BE (Président)
- Dr. Josiane Tinguely Casserini, Pharmacienne cantonale adjointe BE (comptes-rendus)

Le groupe de travail a commencé ses travaux le 20 novembre 2017. Trois réunions ont permis l'élaboration d'un projet de questionnaire, lequel a été présenté à la GSASA. L'APC l'a approuvé le 21 mai 2021. Il est disponible pour une utilisation immédiate. Il sera révisé ultérieurement en fonction des commentaires et des expériences faites. La liste de contrôle s'applique à la production de cytostatiques stériles en petites quantités.

Le terme "fabrication", au sens des BPF figurant dans la Ph. Helv. et applicable aux petites quantités, recouvre toutes les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, la production, le contrôle de qualité, la libération, le stockage, la livraison des médicaments, ainsi que les contrôles de qualité correspondants. Un nouveau chapitre 10 distinct a été introduit : il traite de la surveillance (monitoring) relative à la qualification des locaux et leur environnement.

Les règles de la Ph. Helv. distinguent la fabrication extemporanée ("ad hoc") de la fabrication par lots (défecture). La fabrication est différenciée de la préparation (cf. Ph. Helv. 11, glossaire 20.1.B).

Lors de la préparation des cytostatiques, les informations techniques du fabricant, agréées par Swissmedic, doivent être scrupuleusement respectées (solvants utilisés, consignes de conservation de la préparation, etc.). Si les cytostatiques préparés ne sont pas produits conformément aux spécifications de l'information destinée aux professionnels de santé (par exemple solvant différent, ajout d'autres médicaments, usage multiple au lieu d'un usage unique, durée d'utilisation plus longue, etc.), ou nécessitent une classification en tant que substances CMR (carcinogènes, mutagènes, tératogènes), il s'agit d'activité de fabrication.

Il en va de même si le titulaire de l'autorisation de la mise sur le marché exige, dans les informations techniques, des conditions aseptiques. En effet, celles-ci ne peuvent être garanties qu'avec un poste de travail disposant d'une salle blanche. Une telle fabrication ne peut être effectuée que par des entreprises au bénéfice d'une autorisation de fabrication correspondante : elles doivent répondre aux exigences de la présente liste de contrôle.

Table des matières

1. Gestion de la qualité / Organisation
2. Personnel
3. Locaux et équipements
4. Documentation
5. Production
6. Contrôle de la qualité
7. Fabrication en sous-traitance
8. Réclamations
9. Auto-inspection
10. Surveillance (monitoring)
11. Mesures d'urgence

Annexe 1: termes, définitions et abréviations

Annexe 2: références bibliographiques et bases légales

Annexe 3: classes des zones à air contrôlé

Annexe 4: hygiène et concept vestimentaire, vêtements pour salle blanche selon les classes BPF

Inspections: fabrication de cytostatiques

Etat: 21 mai 2021

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
1. Gestion de la qualité (SAQ) / Organisation						
1.1	L'entreprise dispose-t-elle d'un SAQ incluant une stratégie applicable à la fabrication de cytostatiques ? Si oui, lequel ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.1.1		
1.2	Ledit SAQ a-t-il été documenté et libéré par le(la) responsable technique (RT), respectivement par la direction de l'entreprise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.1.1		
1.3	Le SAQ est-il l'objet d'une évaluation régulière de son efficacité et de son adéquation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.1.2		
1.4	Une évaluation des risques a-t-elle été réalisée sur les cytostatiques produits aseptiquement pour déterminer s'il s'agit de substances CMR (substances carcinogènes, mutagènes, tératogènes) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Classification CMR ²	
1.5	L'entreprise ne produit-elle que des cytostatiques (CMR => classification des risques) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
1.6	Les cytostatiques sont-ils fabriqués/préparés dans la pharmacie de l'hôpital, respectivement dans des unités de soins, etc. ? Préciser les endroits concernés.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	①	Le SAQ est-il également appliqué dans les unités de soins externes à la pharmacie d'hôpital.	
1.7	Le type et la quantité des produits fabriqués (par exemple la fabrication de formes orales/utilisation intrathécale, la défecture hors de fabrication selon des formules magistrales) sont-ils documentés ? Les nouveaux principes actifs sont-ils inclus dans le répertoire des cytostatiques / le logiciel utilisé ? Si oui, comment ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	①	Le stockage des données de base dans le "logiciel cytostatique" doit être signé en assurant un double	

¹ Les numéros de référence se rapportent aux chapitres correspondants de la Pharmacopée helvétique, 11. édition (Ph. Helv. 11)

² Directives de la SUVA, OPTM "Ordonnance sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux microorganismes"

① = recommandations des membres du groupe de travail fondées sur la littérature spécialisée

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
					contrôle.	
2. Personnel						
2.1	Les membres du personnel impliqué connaissent-ils les principes du SAQ et des BPF en petites quantités ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.2.1		
2.2	L'effectif des membres qualifiés du personnel impliqué est-il suffisant ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.2.2		
2.3	Les tâches et les domaines de responsabilité des membres du personnel impliqué sont-ils spécifiés dans une description de fonction ou de poste ? Les responsabilités, les compétences et les activités de remplacement sont-elles clairement définies (cahier des charges) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.2.2		
2.4	Les femmes enceintes et allaitantes sont-elles exclues de la fabrication, de l'élimination et du nettoyage des cyostatiques dans les zones de fabrication ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SUVA		
2.5	Les membres du personnel impliqué sont-ils informés que toute grossesse doit être signalée immédiatement au (à la) RT/à la direction de l'entreprise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SUVA (4.5)		
2.6	L'organisation prévoit-elle que seules les personnes absolument nécessaires sont présentes dans la salle de production pendant les activités de fabrication et de nettoyage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21.2.2.2		
Introduction et formation continue						
2.7	Les membres du personnel impliqué sont-ils informés au sujet des emballages/contenants des cyostatiques et des mesures de précaution qui leur sont applicables lors de leur manipulation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SUVA 4.5 Art. 6 OPA (SR 832.20)		
2.8	Les membres du personnel impliqué dans les activités de fabrication aseptique de cyostatiques (fabrication, nettoyage et transport) suivent-ils une formation adaptée et suffisante, consistant en un cours d'introduction et des cours récurrents de formation continue ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.2.3		
2.9	Les membres du personnel impliqué dans le laboratoire de contrôle disposent-ils de connaissances approfondies en microbiologie ? (les preuves d'une formation appropriée ou d'une formation continue idoine doivent être à disposition).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.6.1		
2.10	Les membres du personnel impliqué connaissent-ils les monographies de la	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.2.1 &		

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	Ph. Helv. sur les médicaments stériles, notamment sur les exigences microbiologiques et sur les exigences applicables aux salles blanches et sur la technologie concernant les zones d'atmosphères contrôlées ? Les exigences sont mises en œuvre ?			20.2.3.3		
2.11	Les formations des membres du personnel impliqué sont-elles documentées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.2.3		
2.12	Les nouveaux membres du personnel impliqué doivent-ils prouver, au moyen de remplissages de milieux de culture, être en mesure d'assurer une manipulation sûre avant d'être engagés pour fabriquer des cytostatiques (qualification initiale) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3	En cas d'opacité, procédure hors-spécification (OOS)	
2.13	Les nouveaux membres du personnel impliqué ayant bénéficié d'une formation initiale sont-ils requalifiés au moins une fois par année ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3		
2.14	Les membres du personnel impliqué sont-ils formés et à nouveau requalifiés lorsque des indices de non-conformité ont été constatés à propos de l'application des techniques de travail en matière d'asepsie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3		
2.15	Les membres du personnel chargé du transport des cytostatiques ont-ils été informés des particularités de ces produits et des mesures de précaution à observer lors de leur manipulation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.2.3	Délimitation des responsabilités	
Hygiène et habillement						
2.16	Existe-t-il des prescriptions relatives à l'hygiène d'entreprise, à l'hygiène personnelle et aux vêtements de travail appropriés pour effectuer les activités prévues ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.2.4		
2.17	Les membres du personnel impliqué sont-ils formés au sujet des prescriptions relatives à l'hygiène ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.2.4		
2.18	Est-il clairement interdit de manger, de boire et de fumer dans l'ensemble des zones de fabrication des cytostatiques ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.2.3		
2.19	Les maladies infectieuses et les lésions cutanées sur les parties non couvertes du corps sont-elles signalées au RT ? Existe-t-il une instruction relative à la procédure à suivre lors de telles situations ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.2.4		
2.20	Un concept d'hygiène et relatif à l'habillement (classes ISO DIN EN ISO-14644-1) selon la classification des zones des locaux de fabrication est-il à	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.2.4	Tableau avec spécifications	

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	disposition ?				exactes selon la classe de local (annexe 4 en fin du présent document)	
2.21	Est-ce que seuls du savon liquide et des serviettes à usage unique sont utilisés pour le nettoyage des mains avant toute activité de fabrication, ou d'autres méthodes qui évitent la contamination des mains pendant ou après le lavage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.2.4		
2.22	Une désinfection hygiénique des mains est-elle effectuée après le nettoyage des mains ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.2.4		
2.23	Le port de bijoux, de montres et le maquillage sont-ils exclus dans les zones de salles blanches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.2.3		
2.24	Le changement régulier des vêtements et des gants de la zone d'habillement est-il réglementé sous forme écrite au moyen d'instructions de travail (durée maximale avant un changement) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.2.4 SUVA (5.3.1)		
2.25	Un changement obligatoire des gants est-il prévu si ceux-ci sont endommagés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SUVA (5.3.1)		
3. Locaux et équipements						
Locaux						
3.1	Les types de produits pouvant être fabriqués dans les locaux sont-ils fixés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.1		
3.2	Un concept de zone comportant les plans actuels des locaux avec tous les équipements a-t-il été établi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Un concept de zone est recommandé.	
3.3	En cas de déviation des spécifications de la Ph. Helv. se rapportant aux classes de propreté des locaux, une évaluation des risques a-t-elle été établie sur la fabrication aseptique des cytostatiques ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.3	Selon la GSASA : Pour les nouveaux bâtiments, les exigences de la Ph. Helv. actuelle doivent toujours être respectées.	
3.4	Les locaux ont-ils été qualifiés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	①		

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
3.5	La réalisation des locaux et des installations est-elle conforme aux BPF (voir tableaux 3 et 4 en annexe) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3	Tableau en annexe avec les spécifications précises selon la classe du local.	
3.6	La conception des locaux tient-elle compte de la nécessité de minimiser les risques d'erreurs et de contamination, comme la contamination croisée, l'accumulation de poussière et de saleté ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SUVA: évaluation de la contamination au moyens d'échantillons de frottis.	L'entreprise effectue-t-elle, par exemple annuellement, des prises d'échantillons par frottis pour vérifier l'absence de contamination croisée ?	
3.7	Existe-t-il une évaluation documentée des risques pour les locaux comportant plusieurs postes de travail ? Des mesures appropriées sont-elles prises avant de travailler sur différents produits ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.2		
3.8	Les zones de fabrication sont-elles séparées de celles auxquelles le public a accès ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.3		
3.9	Un plan de nettoyage incluant la lutte antiparasitaire (pest control) a-t-il été établi pour les zones de production ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4		
Accès						
3.10	L'accès à la zone de fabrication est-il limité uniquement au personnel autorisé ? Il est assuré au moyen de : <input type="checkbox"/> mesures techniques, clef, etc. <input type="checkbox"/> instructions de l'entreprise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.2		
3.11	La zone de fabrication est-elle accessible par un sas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.12	Les exigences en matière d'hygiène personnelle (par exemple, désinfection hygiénique des mains) et d'habillement sont-elles précisées dans une directive ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.2.3	Tableau / concept de zones pour les vestiaires selon des	

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
					spécifications écrites.	
3.13	Le changement de vêtements, y compris de chaussures, se fait-il dans le sas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.14	Les membres du personnel impliqué entrent-ils dans la zone de fabrication selon un cheminement différent de celui utilisé pour le matériel (sas spécifique pour le matériel) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.15	L'ouverture simultanée des portes du sas est-elle empêchée par des mesures appropriées, comme une serrure ou un système d'avertissement acoustique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.16	Existe-t-il des armoires adaptées dans la zone de fabrication ou dans le sas pour les vêtements pouvant être utilisés plusieurs fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.3.3		
3.17	Des conteneurs d'élimination appropriés sont-ils à disposition dans la zone de fabrication ou dans le sas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.2 20.2.5.3		
Qualité des locaux						
3.18	La ventilation est-elle conçue de sorte que les conditions de fonctionnement au ralenti suivant la fin d'une fabrication soient rétablies dans les 15 à 20 minutes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.19	Quelle est la classe du local dont dispose la pharmacie d'hôpital ? <input type="checkbox"/> B (généralement nécessaire comme environnement contrôlé d'un poste de travail de sécurité cytostatique) <input type="checkbox"/> C (une analyse de risque s'y rapportant doit être présentée) <input type="checkbox"/> D (environnement d'isolateurs)			20.2.3. 2/ 20.2.3.2.2		
3.20	L'air filtré circule-t-il à travers le sas ? La dernière zone du sas présente-elle la même classe de propreté que la zone adjacente ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.21	Existe-t-il une différence de pression de 10-15 Pa entre des locaux adjacents de classes de propreté différentes ? Est-il assuré que le flux d'air ne véhicule pas de particules d'une zone à moindre risque vers une zone à risque plus élevé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2	Existe-t-il également des différences de pression dans les sas ? Si le sas par lequel les matériaux	

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
					sont introduits n'est pas ventilé, les risques doivent être minimisés au moyen d'une surveillance environnementale intensive.	
3.22	En cas de dépression d'air, des mesures de précaution appropriées ont-elles été prises pour protéger les membres du personnel concerné et l'environnement, telles qu'un environnement avec de l'air ambiant de qualité appropriée ou d'un système de sas avec surpression ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.2		
3.23	Les différences de pression entre les zones sont-elles surveillées par des manomètres, et les dérangements peuvent-ils être détectés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
Equipements : équipements généraux						
3.24	Les équipements nécessaires à une production spécialisée (y compris le matériel d'élimination approprié) sont-ils disponibles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.7		
3.25	Les équipements sont-ils bien entretenus et nettoyés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.7		
3.26	Sont-ils conçus de manière à pouvoir être nettoyés facilement et en profondeur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.7		
3.27	Sont-ils propres, secs et protégés de la poussière ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.7		
3.28	Est-il assuré que les équipements utilisés pour le lavage et le nettoyage ne sont pas eux-mêmes une source de contamination ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.7		
3.29	Les équipements de mesure, de pesée et de contrôle ont-ils la précision requise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.7		
3.30	Sont-ils calibrés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.7		
3.31	Leur fonctionnement correct est-il vérifié et recalibré à des intervalles appropriés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.7		
3.32	Des copies sont-elles conservées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.7		
3.33	Les équipements défectueux sont-ils retirés des zones de fabrication et du contrôle de la qualité, ou au moins clairement identifiés comme étant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.7		

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	défectueux ou non fonctionnels ?					
Equipements : équipements généraux						
3.34	Un poste de travail de sécurité est-il à disposition ? A-t-il été qualifié lors de sa mise en service ? <input type="checkbox"/> poste de travail de sécurité de classe II (BSC II) type H selon EN 12469 (DIN 12980) pour les cytostatiques <input type="checkbox"/> isolateur avec surpression <input type="checkbox"/> isolateur à pression négative <input type="checkbox"/> Glove-Box (seulement pour les capsules) Type du poste de travail utilisé :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.2 20.2.10.1		
3.35	Qui a procédé à l'installation du poste de travail ?					
3.36	Un contrat de maintenance a-t-il été conclu ? Si oui, avec qui :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3.37	Un journal de bord est-il à disposition pour documenter la maintenance et les réparations du poste de travail (quoi – quand – comment – par qui) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.9		
3.38	Le remplacement et l'élimination des éléments filtrants du poste de travail ou de l'isolateur sont-ils réglementés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3.39	Qui élimine les filtres ?					
3.40	L'isolateur ou le poste de travail de sécurité pour les cytostatiques fonctionne-t-il correctement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3.41	Fonctionne-t-il en continu (y compris en mode "veille avec vitesse de ventilation réduite) ? <input type="checkbox"/> le poste de travail fonctionne en continu <input type="checkbox"/> le poste de travail est enclenché minutes avant la fabrication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3.42	En cas de panne du système d'aération (baisse de la pression ou	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		①	

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	suppression), est-il possible de confiner l'air vicié au moyen d'un système de vanne ou d'un clapet installé entre le filtre de sortie et l'extraction de l'air et pouvant être fermé dans les deux sens ?					
3.43	Des dispositifs d'alerte sont-ils disponibles en cas de panne ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.44	Est-il spécifié dans les instructions de l'entreprise ou par un avis qu'un poste de travail défectueux ne doit pas être utilisé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.7		
3.45	Pour les isolateurs qui fonctionnent avec une pression positive : des mesures sont-elles en place en cas de problème (par exemple, si l'isolateur fuit) pour protéger le personnel et l'environnement ? De quelles mesures s'agit-il ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SUVA		
Nettoyage						
3.46	Un nettoyage en profondeur est-il possible ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4		
3.47	Qui est responsable du nettoyage/de la désinfection ?			20.1.2.1		
3.48	Les membres du personnel impliqué pour effectuer le nettoyage sont-ils formés et leurs compétences sont-elles vérifiées avant qu'ils ne soient autorisés à travailler individuellement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4		
3.49	La formation inclut-elle les éléments se rapportant aux BPF pertinentes et aux risques liés aux produits, y compris leur documentation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4		
3.50	Les procédures de nettoyage et de désinfection sont-elles définies sous forme d'instructions de travail standard ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4		
3.51	Toutes les zones sont-elles régulièrement nettoyées et désinfectées selon un plan écrit de nettoyage et de désinfection ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.52	L'équipement dédié au nettoyage est-il utilisé et stocké de manière à minimiser la contamination ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4		
3.53	Les embouts de nettoyage sont-ils jetés ou stérilisés après chaque nettoyage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4	Concerne avant tout les zones blanches des classes A et B	

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
3.54	Est-il garanti que les produits de nettoyage et de désinfection ne contiennent pas de micro-organismes vivants ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4		
3.55	Les produits de nettoyage et de désinfection utilisés dans les zones blanches des classes A et B sont-ils stériles et exempts de spores ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4		
3.56	L'efficacité du nettoyage est-elle régulièrement vérifiée par des frottis de surfaces ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4		
3.57	L'utilisation d'agents sporicides est-elle périodiquement envisagée pour réduire la contamination par des micro-organismes sporulants ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4		
3.58	Une date limite d'utilisation est-elle spécifiée pour tous les produits de nettoyage et de désinfection introduits dans les salles blanches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2.4		
3.59	Les plans mentionnent-ils les produits de nettoyage et de désinfection utilisés avec des informations sur la concentration requise et des informations sur les vêtements de protection nécessaires ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.60	Les vêtements de protection suivants sont-ils à disposition pour effectuer les nettoyages : <input type="checkbox"/> blouse de protection étanche <input type="checkbox"/> lunettes de sécurité avec protections latérales <input type="checkbox"/> masque de protection au moins P2, mieux P3 <input type="checkbox"/> manchettes jetables <input type="checkbox"/> gants appropriés (exemple : polychloroprène), gants cytostatiques			①	Approche basée sur les risques en vue de mettre en œuvre les recommandations de la SUVA en matière de sécurité au travail.	
3.61	Les zones critiques sont-elles nettoyées et désinfectées par les membres du personnel impliqué lors de la fabrication ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.62	La mise en œuvre est-elle documentée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
Aération						
3.63	Le système de ventilation est un <input type="checkbox"/> système d'évacuation d'air, sortie d'air sur le toit <input type="checkbox"/> système de recyclage – débit d'air extrait selon les indications du fabricant [m ³ /h] :			20.2.3.2	Des plans de ventilation avec des informations sur, par exemple, l'air d'alimentation et d'évacuation, les	

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	– nombre de renouvellements d'air pour un volume d'air ambiant donné : <input type="checkbox"/> l'air évacué est empêché d'entrer dans le système de ventilation				filtres, doivent être disponibles pour la classification des locaux et les rapports de pression dans le concept de zone.	
3.64	Quand les filtres ont-ils été changés pour la dernière fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.65	La pression dans les locaux est-elle mesurée, évaluée et documentée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.3.2		
3.66	L'air entrant est-il climatisé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	①	La température et l'humidité sont-elles surveillées et ajustées ?	
3.67	Une surveillance définie des conditions environnementales a-t-elle lieu régulièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10		
3.68	Les résultats sont-ils documentés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10		
3.69	L'utilisation de ventilateurs ou de sources de chaleur supplémentaires est-elle interdite ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Zones de stockage						
3.70	Les cyostatiques sont-ils stockés séparément, de façon appropriée, et correctement étiquetés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.4	La contamination par des cyostatiques doit être prise en compte lors du stockage. Il est recommandé de les stocker de manière étanche.	
3.71	Les zones de stockage sont-elles conçues ou mises à niveau, de sorte à répondre aux exigences de stockage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.4	Pas de suremballage en salle blanche - emballage	

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
					secondaire exclusivement.	
3.72	Les contrôles sont-ils documentés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.4	Par exemple contrôle de la température, Pest control	
3.73	Les matériaux ou produits mis en quarantaine, rejetés ou rappelés sont-ils stockés de façon séparée et en étant clairement identifiés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.3.4		
4. Documentation						
4.1	Chaque problème lié à la qualité (instructions de travail, spécifications de fabrication, etc.) est-il documenté ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.2		
4.2	Des analyses de risques ou d'autres documents traitent-ils des déviations aux GMP en petites quantités ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.2		
4.3	Les documents, y compris les instructions de fabrication, sont-ils clairement rédigés, exempts d'erreurs et tenus à jour (contrôle des modifications) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.2		
4.4	Sont-ils approuvés, signés et datés par le (la) RT ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.2		
4.5	Les copies des documents peuvent-elles être faites en excluant tout risque d'erreur de transcription ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.2		
4.6	Les documents permettent-ils d'assurer la traçabilité complète du processus de fabrication d'un médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.2		
4.7	Chaque modification/correction dans les documents est-elle signée et datée ? Le texte original est-il lisible ? La raison des modifications/corrections de contenus est-elle enregistrée ? (respect du change-control)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.2	Une validation informatique doit être effectuée pour les systèmes électroniques (vérification traces de contrôle (audit trail)).	
4.8	Archivage : • Les comptes-rendus de fabrication sont-ils conservés au moins 1 an après	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.2		

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	la date de péremption du produit fini correspondant ? • Description des processus (par ex. documentation des appareils) au moins 5 ans					
4.9	Si la documentation est réalisée sous forme électronique, la protection contre les modifications non autorisées et la lisibilité des données sont-elles assurées pendant la durée de stockage et d'archivage requise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.1	Document "Prise de position" H012.01 sur les exigences applicables aux systèmes assistés par ordinateur dans les pharmacies, les drogueries et les cabinets médicaux APC NOS (nord-ouest de la Suisse)	
4.10	Les prescriptions médicales et autres instructions thérapeutiques sont-elles conservées dans le cadre d'une fabrication ad hoc conformément au droit cantonal applicable ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.2		
4.11	Les descriptions des processus et les instructions de fabrication sont-elles conservées pendant au moins cinq ans après la suspension de leur mise en vigueur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.2		
4.12	Les instructions de fabrication comportent-elles les indications figurant ci-après : <input type="checkbox"/> nom de produit <input type="checkbox"/> description du mode d'administration et le cas échéant, du dosage <input type="checkbox"/> importance (quantité) du lot <input type="checkbox"/> type et quantité de toutes les matières premières utilisées <input type="checkbox"/> rendement attendu des produits finis <input type="checkbox"/> Instructions pour toute préparation (par exemple, nettoyage spécifique, stérilisation) <input type="checkbox"/> instructions détaillées pour les étapes de fabrication <input type="checkbox"/> instructions pour les contrôles en cours de fabrication avec les limites autorisées			20.1.4.4	En stockant les données dans la base de données Cato, ces points sont généralement satisfaits. A noter que les données de base ont été libérées en appliquant le processus de double contrôle et que les processus	

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	<input type="checkbox"/> si nécessaire, exigences de stockage et mesures de précaution				ont été validés.	
4.13	Est-il assuré qu'en cas de modification des informations techniques sur les matières premières utilisées, les instructions de fabrication sont, si nécessaire, adaptées (change control) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.4		
4.14	<p>Des comptes-rendus de fabrication sont-ils établis ?</p> <p>Comportent-ils les informations suivantes :</p> <input type="checkbox"/> nom, prénom de la personne traitée <input type="checkbox"/> désignation du médicament <input type="checkbox"/> désignation des principes actifs et excipients par type et quantité <input type="checkbox"/> désignation des médicaments finis utilisés selon le type et la quantité, y compris la date de péremption, la désignation du lot <input type="checkbox"/> forme posologique/mode d'application <input type="checkbox"/> numéro de fabrication interne de la pharmacie d'hôpital <input type="checkbox"/> date et heure de fabrication <input type="checkbox"/> instructions de stockage <input type="checkbox"/> date, respectivement période d'utilisation <input type="checkbox"/> le cas échéant, enregistrement des pesées <input type="checkbox"/> copie de l'étiquette appliquée <input type="checkbox"/> compte-rendu comportant les données de contrôle du produit final <input type="checkbox"/> nom et signature de la personne ayant procédé à la fabrication <input type="checkbox"/> libération des cytostatiques prêts à l'emploi - signature du (de la) pharmacien(ne) responsable <input type="checkbox"/> éléments de calculs <input type="checkbox"/> type de fabrication <input type="checkbox"/> matériaux utilisés <input type="checkbox"/> mesures de précautions particulières	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.6	Si les cytostatiques sont stockés dans un autre emballage primaire, il est recommandé de documenter la désignation du lot.	
5. Production						
5.1	Combien de préparations prêtes à l'emploi spécifiques destinées à des personnes traitées sont-elles produites en moyenne par année ?					

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
					
5.2	Un logiciel spécial est-il utilisé pour la fabrication de cytostatiques ? Si oui, lequel (nom, version) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.1		
5.3	Est-il sécurisé et validé ? Est-il couplé à un programme de prescription informatisé ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	20.1.5.4	Document "Prise de position" H012.01 sur les exigences applicables aux systèmes assistés par ordinateur dans les pharmacies d'hôpitaux, les drogueries et les cabinets médicaux APC NOS (nord-ouest de la Suisse)	
5.4	Toutes les mesures techniques et organisationnelles nécessaires sont-elles prises pour éviter toute confusion ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.5.2		
5.5	Les produits et matériaux sont-ils protégés contre la contamination microbienne et autres à chaque étape de la production ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.5.2		
5.6	Les produits sont-ils tous clairement identifiés durant chaque étape de la fabrication ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.5.2		
5.7	Les mesures techniques et organisationnelles nécessaires sont-elles prises pour éviter une contamination croisée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.5.2		
Prescription						
5.8	Comment les ordonnances parviennent-elles à la pharmacie d'hôpital ? <input type="checkbox"/> par l'intermédiaire de la personne traitée <input type="checkbox"/> par courriel (sécurisé) <input type="checkbox"/> au moyen d'un système de prescription électronique <input type="checkbox"/> autre mode de transmission			20.1.5.2 Prise de position H 010.01 sur la prescription		

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
			médicale		
5.9	La prescription médicale doit-elle est retranscrite ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.1	Quelles mesures ont été prises pour sécuriser ce processus ? (par exemple le principe des quatre yeux).	
5.10	Est-il assuré que la pharmacie d'hôpital reçoive la copie actuelle des schémas standards/protocoles thérapeutiques des spécialistes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.4.1		
5.11	Un contrôle de la prescription médicale est-il effectué ?			Art. 51 OMéd		
5.12	<p>Le contrôle de plausibilité (validation) par un(e) pharmacien(ne) comprend-il au moins les points suivants ?</p> <p><input type="checkbox"/> les nom, prénom, année de naissance et le cas échéant le sexe de la personne traitée</p> <p><input type="checkbox"/> le cas échéant la masse corporelle, le poids, la surface corporelle de la personne traitée</p> <p><input type="checkbox"/> les facteurs individuels de la personne traitée (par exemple la clearance)</p> <p><input type="checkbox"/> le schéma de la thérapie (y inclus les indications)</p> <p><input type="checkbox"/> les médicaments cytostatiques et autres médicaments prescrits dans le cadre du même schéma thérapeutique (type et quantité)</p> <p><input type="checkbox"/> le dosage standard et le dosage individuel qui en résulte</p> <p><input type="checkbox"/> les éléments de calculs</p> <p><input type="checkbox"/> le facteur de correction si une réduction de dose est indiquée</p> <p><input type="checkbox"/> les informations sur la solution de perfusion (type et quantité)</p> <p><input type="checkbox"/> la compatibilité des composants utilisés</p> <p><input type="checkbox"/> le mode d'application (bolus, perfusion courte ou perfusion standard), le type d'application (par exemple intrathécale), le système d'application, l'horaire d'application, la date d'application et la durée d'application</p> <p><input type="checkbox"/> un procédé spécifique et sécurisé pour une utilisation intrathécale</p> <p><input type="checkbox"/> les interactions avec d'autres médicaments prescrits</p>			Art. 51 OMéd	Prise de position H 010.01 sur la prescription médicale	

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	<input type="checkbox"/> les incompatibilités possibles entre les composants utilisés <input type="checkbox"/> la période de traitement, cycles de traitement					
5.13	Les ambiguïtés sont-elles résolues en concertation avec le médecin prescripteur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Art. 26 LPT _h		
Simulation de processus						
5.14	Le mode de fabrication a-t-il été validé, par exemple par simulation avec des milieux de culture ? Quel milieu de culture est rempli ? <input type="checkbox"/> peptone de soja-peptone de caséine selon la pharmacopée européenne (Ph. Eur.) <input type="checkbox"/> autres :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3		
5.15	Existe-t-il des documents à ce propos ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3		
5.16	La procédure de validation est-elle définie par écrit pour chaque groupe de produits ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3		
5.17	Tous les paramètres des processus critiques et les pires scénarios sont-ils pris en compte dans le processus de simulation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3		
5.18	Est-ce que chaque personne qui fabrique des cytostatiques est validée avec des Media Fills ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3		
5.19	Le nombre de produits de milieux de culture est-il adapté à l'échelle de fabrication ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3		
5.20	La procédure est-elle effectuée au moins trois fois de suite lors de la première validation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3		
5.21	Les récipients remplis sont-ils généralement incubés pendant au moins sept jours à +20-25 °C, puis pendant au moins 7 jours à une température supérieure ne dépassant pas +30-35 °C, jusqu'à un total de 14 jours ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3		
5.23	La procédure en cas de déviation est-elle réglementée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.3		
Fabrication						
5.24	Les médicaments destinés à un usage parentéral sont-ils fabriqués exclusivement à partir de médicaments et de solutions de perfusion prêts à	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.4		

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	l'emploi ?					
5.25	Les médicaments provenant d'un emballage partiellement utilisé sont-ils correctement stockés, et sont-ils pourvus de la date de première utilisation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Stabilités microbiologique et chimique testées.	
5.26	Les produits intermédiaires sont-ils stockés dans des conditions appropriées et sont-ils clairement étiquetés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.5.6		
5.27	Seuls des adjuvants stériles sont-ils utilisés lors de fabrications aseptiques ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.4		
5.28	Les incompatibilités entre médicaments, solutions de perfusion et conditionnements primaires sont-elles vérifiées et documentées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21.2.4.4		
5.29	L'étiquetage est-il effectué immédiatement après la production ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.5.8		
5.30	Les étiquettes contiennent-elles les informations suivantes ? <input type="checkbox"/> nom et adresse de la pharmacie d'hôpital ayant procédé à la fabrication <input type="checkbox"/> nom, prénom et date de naissance de la personne traitée <input type="checkbox"/> le cas échéant, nom et adresse du donneur d'ordre (par exemple cabinet du médecin, unité de soins, division) <input type="checkbox"/> désignation du médicament <input type="checkbox"/> toutes les substances actives, par type et en quelles quantités <input type="checkbox"/> contenu en poids ou en volume <input type="checkbox"/> le cas échéant, mode d'emploi <input type="checkbox"/> indications relatives au stockage <input type="checkbox"/> date et, si nécessaire, heure de fabrication <input type="checkbox"/> délai d'utilisation <input type="checkbox"/> autres informations relatives à l'assurance de la qualité, par exemple sur le transport (chaîne du froid) <input type="checkbox"/> numéro de lot <input type="checkbox"/> le mode d'application figure-t-il sur l'étiquette (pas d'abréviations, si elles ne sont pas couramment connues ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21.1.4 17.1.5 17.2.5	Le mode d'administration et l'étiquetage doivent minimiser les risques.	
5.31	L'étanchéité des conteneurs est-elle assurée de manière appropriée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21.1.4		
5.32	Les cytostatiques sont-ils emballés de façon individuelle et étanche ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.8		

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
5.33	Les inscriptions figurant sur les produits fabriqués sont-elles lisibles et indélébile ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.8		
5.34	Les conteneurs de transport sont-ils appropriés ? <input type="checkbox"/> incassables <input type="checkbox"/> étanches <input type="checkbox"/> verrouillables					
5.35	Les conteneurs de transport comportent-ils les informations suivantes pour les clients externes ? <input type="checkbox"/> nom et adresse de la pharmacie d'hôpital ayant procédé à la fabrication <input type="checkbox"/> nom et adresse du donneur d'ordre (par exemple cabinet du médecin, unité de soins, division) <input type="checkbox"/> inscription "cytostatiques" avec un symbole de danger approprié <input type="checkbox"/> informations de stockage (par exemple réfrigérateur, protection contre la lumière) <input type="checkbox"/> informations sur la conduite à tenir en cas d'accident			21.2.5.4		
Elimination						
5.36	Existe-t-il un concept d'élimination sous forme écrite ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.5.9		
5.37	Les déchets contaminés sont-ils collectés dans des contenants jetables hermétiquement fermés ?			①		
5.38	Les conteneurs à déchets sont-ils étiquetés conformément aux prescriptions fédérales et cantonales ? (déchets cytostatiques; T, R45 peut être à l'origine de cancers)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	①		
6. Contrôle de qualité						
6.1	Le contrôle de la qualité est-il indépendant de la fabrication ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.6.1 BPF, chapitre 6		
6.2	Un(e) pharmacien(ne) effectue-t-il (elle) un contrôle approprié/une procédure de libération, comportant les points ci-après (s'ils ne sont pas couverts par un processus électronique validé)			20.1.6.5 20.1.4.6 17.1.5.2	Liste de points à prendre en compte lors la procédure de	

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	<input type="checkbox"/> concordance des données figurant sur l'étiquetage relative à la personne traitée avec les instructions médicales <input type="checkbox"/> concordance des données figurant sur l'étiquetage relatives à la substance médicamenteuse avec les instructions médicales, respectivement avec les prescriptions du fabricant <input type="checkbox"/> choix de la solution de transport correcte en fonction du type et de la quantité <input type="checkbox"/> choix du contenant correct <input type="checkbox"/> si nécessaire: suremballage assurant une protection contre la lumière ou matériaux sans PVC <input type="checkbox"/> exhaustivité de l'étiquetage selon Ph. Helv. chapitre 17.1.5.2 <input type="checkbox"/> vérification du contenu, par exemple couleur, clarté, absence de particules <input type="checkbox"/> intégrité du conteneur				contrôle	
6.3	Quelle approche de surveillance microbiologique a-t-elle été choisie : <input type="checkbox"/> un programme régulier de simulations de processus avec des milieux de culture a été mis en place. <input type="checkbox"/> une croissance de microorganismes dans un produit fabriqué est toujours examinée et figure dans un rapport de déviation.			20.2.6.1		
6.4	Les éléments ci-après tiennent-ils compte des exigences figurant dans l'annexe cytotatiques ? <input type="checkbox"/> les membres du personnel impliqué du laboratoire de contrôle ont une connaissance approfondie de microbiologie? (les attestations d'une formation de base et d'une formation continue appropriées sont-elles disponibles) <input type="checkbox"/> ceux-ci connaissent les monographies sur les médicaments stériles de la Ph. Helv. et les exigences sont mises en œuvre			20.2.6.1		
7. Fabrication en sous-traitance						
7.1	Des contrats de fabrication en sous-traitance concernant des cytotatiques ont-ils été conclus ? <input type="checkbox"/> en qualité de mandant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.7		

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	<input type="checkbox"/> en qualité de mandataire					
7.2	<p>Les règles applicables figurant ci-après concernant la fabrication en sous-traitance et figurant dans les BPF en petites quantité de la Ph. Helv. sont-elles respectées ?</p> <p><input type="checkbox"/> un contrat sous forme écrite a été conclu et est disponible</p> <p><input type="checkbox"/> les responsabilités et les tâches qui incombent au mandant et au mandataire sont clairement définies et recouvrent tous les aspects liés à la fabrication</p> <p><input type="checkbox"/> le mandant a un droit d'audit et celui de consulter à tout moment les documents relatifs à la qualité</p> <p><input type="checkbox"/> le contrat de fabrication en sous-traitance est signé par le (la) RT</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.7	Prise de position de l'APC NOS (nord-ouest de la Suisse) sur la fabrication en sous-traitance H006.02	
8. Réclamations						
8.1	<p>Les règles applicables figurant ci-après concernant les réclamations relatives à la qualité et dans les BPF en petites quantité de la Ph. Helv. sont-elles respectées ?</p> <p><input type="checkbox"/> une procédure sous forme écrite a été établie et est disponible</p> <p><input type="checkbox"/> des mesures correctives appropriées sont prises pour s'assurer que tout problème qui se serait produit ne se répète pas</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.8		
9. Auto-inspections						
9.1	<p>Une auto-inspection visant à vérifier le système d'assurance qualité est-elle effectuée et documentée ?</p> <p>Fréquence : x / année</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.1.9		
9.2	L'auto-inspection est-elle structurée (spécifications, listes de contrôle) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	①		
10. Surveillance (monitoring)						
Qualification						
10.1	Les locaux étaient-ils qualifiés en état de fonctionnement "au repos" lors de leur première mise en service ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10.1		

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
10.2	La documentation sur la qualification effectuée avant la première mise en service est-elle disponible ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
10.3	Existe-t-il une surveillance régulière et définie des conditions environnementales ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10		
10.4	Les résultats sont-ils documentés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10		
10.5	L'isolateur ou le poste de travail/de sécurité "cytostatiques" est-il correctement maintenu en bon état et bien entretenu, respectivement vérifié périodiquement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10.1		
10.6	Les critères de vérification suivants sont-ils pris en compte lors de la qualification du flux laminaire (FAL)/isolateur : 1. Comptage des particules 2. Mesure du nombre de changements d'air ambiant par heure (concerne l'environnement immédiat) 3. Mesure de la vitesse du flux d'air dans la zone de travail, classe de propreté A 4. Vérification de l'intégrité des filtres HEPA (tests de fuite) Si un isolateur est utilisé, les critères de tests suivants sont également pris en compte 1. Vérification du fonctionnement de l'alarme de l'isolateur 2. Tests de fuite de l'isolateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10.1-2		
Surveillance de l'environnement						
10.7	La salle blanche a-t-elle été classée sur la base des valeurs limites spécifiées dans l'annexe 1 des directives GMP du PIC/S ou de l'UE en ce qui concerne le nombre de particules dans l'air et la contamination microbiologique (surveillance de base) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10.2		
10.8	Les méthodes d'échantillonnage, les fréquences de monitoring, le nombre et la taille des échantillons ont-ils été définis dans un plan de tests basé sur les risques ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10.2		
10.9	Les intervalles de tests sont-ils spécifiés en fonction de l'ampleur des	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10.2		

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	activités de fabrication ?					
10.10	Des limites d'avertissement et d'action appropriées sont-elles définies pour les mesures concernées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10.2		
10.11	Les résultats obtenus à partir de du monitoring environnemental sont-ils documentés et évalués pour garantir le respect des limites d'alerte et d'action définies ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10.2		
10.12	Les mesures correctives à prendre si les limites d'avertissement et d'action définies sont dépassées figurent-elles dans des instructions écrites de travail ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10.2		
10.13	Parmi les contrôles physiques suivants, lesquels sont effectués régulièrement ? <input type="checkbox"/> nombre de particules <input type="checkbox"/> différences de pression entre les locaux (pression négative des salles blanches B pour la protection des personnes) Si un isolateur est utilisé : <input type="checkbox"/> différences de pression entre les filtres HEPA <input type="checkbox"/> intégrité des gants d'isolateur <input type="checkbox"/> test de maintien de la pression de l'isolateur <input type="checkbox"/> autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10.2-1 20.2.3.2.2		
10.14	Parmi les contrôles microbiologiques suivants, lesquels sont effectués régulièrement ? <input type="checkbox"/> prélèvements d'air <input type="checkbox"/> tests de contact des surfaces <input type="checkbox"/> tests de contact des personnes (doigts, vêtements, gants) <input type="checkbox"/> plaques de sédimentation <input type="checkbox"/> autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.2.10.2-2 ⓘ		
10.15	A quand remonte le dernier contrôle ?					

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
					
11. Mesures d'urgence						
11.1	Des mesures d'urgence ont-elles été définies ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SUVA (7)		
11.2	Sont-elles connues des membres du personnel impliqué ? Ces personnes ont-t-elles été formées au sujet de leur application ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	①		
11.3	Existe-t-il des kits de décontamination («Spill Kits» ou boîtes de déversement appropriées) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SUVA (7.3)		
11.4	<p>Ceux-ci contiennent au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> deux paires de gants de protection adaptés (gants en latex non poudrés d'une épaisseur de paroi d'au moins 0,2 mm ou gants en nitrile ou en polychloroprène) <input type="checkbox"/> masques de protection respiratoire avec niveau de protection P3 <input type="checkbox"/> lunettes de protection <input type="checkbox"/> tablier jetable étanche <input type="checkbox"/> couvre-chaussures étanches <input type="checkbox"/> serviettes jetables absorbantes et cellulose en quantité suffisante <input type="checkbox"/> matériel pour ramasser le verre brisé <input type="checkbox"/> balai et ramassoire <input type="checkbox"/> savon liquide et alcool pour le nettoyage <input type="checkbox"/> système absorbant pour les liquides <input type="checkbox"/> panneaux d'avertissement ou marqueur pour signaler le blocage <input type="checkbox"/> récipients à déchets appropriés, increvables et étanches aux liquides pour les objets pointus ou tranchants <input type="checkbox"/> récipients étanches pour stocker les matériaux contaminés par des cytostatiques et les équipements de protection utilisés 			SUVA (7.3)		
11.5	<p>Où est stocké la trousse d'urgence ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> dans le local de fabrication <input type="checkbox"/> dans le sas 			①		

Nr.	Questions	oui	non	Références ¹	Commentaires	Remarques de l'entreprise
	<input type="checkbox"/> hors de la pharmacie d'hôpital					
11.6	Le lieu de stockage du kit de décontamination est-il connu du personnel manipulant les cytostatiques ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	①		
11.7	Existe-t-il une spécification pour la décontamination des personnes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	①		
11.8	Existe-t-il une procédure décrivant la marche à suivre en cas de bris de conteneurs contenant des cytostatiques ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	①		
11.9	Les membres du personnel manipulant des cytostatiques ont-t-ils reçu une formation sur cette procédure ? <input type="checkbox"/> personnes impliquées lors de la fabrication <input type="checkbox"/> personnes impliquées de transport <input type="checkbox"/> personnes impliquées dans les unités de soins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	①		

Lieu, date, signatures :

.....

Annexe 1 : Termes et abréviations

Termes

CMR	Médicaments antinéoplasiques classés dans la catégorie de risque de cancer de l'IARC [International Agency for Research on Cancer) ou/et la catégorie de risque de grossesse de la FDA (Food and Drug Administration, USA).
Double contrôle	<p>Contrôle des étapes critiques par deux instances (personnes, systèmes de vérification).</p> <p>① Le principe des quatre yeux, également connu sous le nom de contrôle des quatre yeux, est une forme de double contrôle. Le principe des quatre yeux est le contrôle visuellement effectué et documenté par deux personnes indépendantes, dûment formées et autorisées.</p>
Libération	<p>Approbation documentée par le(la) RT (ou par délégation à un(e) pharmacien(ne) disposant d'une qualification identique) que tous les processus liés à la fabrication ont été correctement effectués et documentés.</p> <p>Décision qui confirme, à l'issue d'un processus ou d'une étape de fabrication, que le lot en question répond aux exigences en termes de composition, de méthodes de fabrication, de spécifications et de qualité et a été fabriqué conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication (règles BPF).</p>
Responsable technique (RT)	<p>Le(la) responsable technique est la personne au bénéfice d'une autorisation d'exercer sa profession qui assume la responsabilité globale de l'ensemble des activités effectuées avec les médicaments dans la pharmacie d'hôpital et du SAQ associé. Il (elle) exerce une tutelle technique directe dans la pharmacie d'hôpital et s'assure notamment que les médicaments sont manipulés de manière appropriée et conformément aux compétences de dispensation.</p> <p>Les remplaçant(e)s doivent avoir les mêmes qualifications professionnelles que les personnes qu'ils (elles) représentent.</p>
Fabrication	La fabrication comprend toutes les étapes de travail de la production de médicaments. Les activités nécessaires à cet effet nécessitent des connaissances pharmaceutiques et technologiques spécialisées et ne peuvent être réalisées que par une entreprise disposant de l'autorisation de fabrication appropriée. Les médicaments ayant des propriétés CMR (cytostatiques, mutagènes, tératogènes) en raison des constituants hautement actifs et qui présentent donc un risque accru, nécessitent un degré plus élevé de mesures d'assurance qualité que les autres médicaments, afin de protéger les collaborateurs(trices) impliqué(e)ss.
Zones de fabrication	Salles blanches qualifiées de classe A-D.
Stockage (de médicaments)	Stockage des médicaments depuis la réception par leur fournisseur agréé jusqu'à la livraison ou l'utilisation.
Qualification	Moyen de preuve documentant que l'équipement fonctionne correctement et conduit réellement aux résultats attendus et est donc adapté à l'usage prévu.

Système d'assurance de qualité (SAQ)	Le SAQ est l'ensemble des mesures qui peuvent influencer individuellement ou collectivement la qualité d'un produit et/ou d'une prestation.
(Re-)qualification du personal	La compétence des membres du personnel impliqué lors la fabrication de produits stériles doit être vérifiée régulièrement à l'aide de tests de simulation des procédés aseptiques au moyen de milieux de culture (Media Fills)(Ph.Helv.11.2 chap. 20.2.2 ; 20.2.5.3)
Analyse de risque	Analyse de risque selon FMEA/AMDEC (Failure Mode and Effect Analysis/Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) présentation de la GSASA du 02.02.2017, traduction F mars 2017
Évaluation des risques	Vérification de l'effet antinéoplasique d'un médicament, et s'il est classé dans la catégorie de risque de cancer du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) et/ou dans la catégorie de risque de grossesse de la FDA (Food and Drug Administration, États-Unis).
Contrôle final	Le contrôle final est l'étape du processus de fabrication qui permet de s'assurer de la qualité des marchandises avant qu'elles ne soient livrées au destinataire. Les marchandises ne seront libérées qu'après une inspection finale réussie. L'inspection finale est la dernière étape du processus de production. Un produit qui ne passe pas l'inspection finale ne doit pas être livré.
Pharmacie d'hôpital	"Structure au sein d'un établissement hospitalier dirigée par un(e) pharmacien(ne) qui fournit des prestations pharmaceutiques à la clientèle de l'hôpital ; (LPT h art. 4, al. 1 lettre j)"; La pharmacie d'hôpital est chargée de l'approvisionnement de l'hôpital en médicaments et de l'assistance pharmaceutique. La pharmacie d'hôpital entretient un contact direct avec les médecins, le personnel infirmier et les personnes traitées. Elle veille à l'application de l'ensemble des processus liés à la médication, depuis la prescription jusqu'à l'approvisionnement, la préparation, l'administration et l'élimination.
Validation	Démonstration qu'une procédure conduit aux résultats attendus. Vérification de la plausibilité basée sur la prescription.
Contrat avec le RT	Règlement contractuel entre l'établissement et le (la) responsable technique (RT) de la pharmacie d'hôpital. Le contrat/la description de poste détaillée régit les responsabilités, les compétences, les tâches et les devoirs du (de la) RT (i).
Préparations	Cf. <i>Définition Ph.Helv.20.1.B [préparation (reconstitution) d'un médicament au bénéfice d'une autorisation de mise sur le marché, prêt à l'emploi selon les indications précises figurant dans les informations professionnelles en matière d'application (administration, utilisation), informations professionnelles en matière d'utilisation....]</i> . Le devoir de diligence (LPT h art. 3) s'applique également à la préparation ; il comporte toutes les mesures nécessaires destinées à garantir que la santé de l'homme et des animaux ne soit pas mise en danger. Outre les dispositions légales sur les produits thérapeutiques, les réglementations pertinentes (autorisations cantonales d'exercice d'une profession et d'exploitation d'une entreprise, personnes autorisées, réglementation sur la protection des travailleurs) doivent également être respectées.

Abréviations

APC	Association des pharmaciens cantonaux
CMR	Carcinogène, mutagène, tératogène
FDA	Food and Drug Administration
GSASA	Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux
LAF	Laminar flow bench (poste de travail de sécurité)
LPT _h	Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux du 15 décembre 2000 (Loi sur les produits thérapeutiques ; LPT _h) état au 1 ^{er} janvier 2019
OOS	Out of specification (=hors spécifications)
RT	personne désignée comme responsable technique
SAQ	système d'assurance de qualité
SUVA	caisse suisse d'assurance contre les accidents

Annexe 2: Bibliographie et bases légales

1. Pharmacopoea Helvetica 11, Supplément 11.2, 2015, Chapitres 17, 20.1, 20.2, 21.1,
2. Manipulation sûre des médicaments dans le cadre des soins de santé, SUVA, 1. édition – juillet 2018, www.suva.ch/home/suvapro/arbeitsmedizin/arbeitsmedizin_informationsmittel_publicationen.htm
3. OPTM " Ordonnance sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux microorganismes "
4. Office fédéral de l'environnement, élimination des déchets médicaux, Berne 2004 www.bafu.admin.ch
5. EN 12469:2000 poste de sécurité (DIN 12980)
6. ESOP (European Society of Oncology Pharmacy) www.esop.li
7. Recommandations professionnelles APC H008.02: Stockage de médicaments 8.9.2014 www.kantonsapothecker.ch
8. Recommandations professionnelles APC NOS (du nord-ouest de la Suisse) H 010.02: prescriptions médicale du 17.10.18 www.kantonsapothecker.ch
9. Ordonnance du 19 décembre 1983 sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles (OPA; RS 832.30)
10. Procédure standardisée pour la reconnaissance et la classification des médicaments avec des propriétés CMR à l'Hôpital pédiatrique de Zurich, M. Steiner et collaborateurs (poster)

Annexe 3: classes des zones à air contrôlé

Exigences générales pour les salles blanches (zones de fabrication D à A)

- surfaces exposées : lisses, imperméables, sans fissures
- pas de niches inaccessibles, peu de moulures saillantes, étagères, placards et les portes peuvent également être nettoyées de tous les côtés
- faux plafonds scellés
- tuyaux et conduites faciles à nettoyer

Objectif : nettoyer et désinfecter toutes les zones facilement accessibles, éviter l'accumulation de poussière, etc.

Valeurs limites

Classe de propreté	Nombre maximal autorisé de particules d'air, particules dans l'air ambiant par m ³ (identique ou supérieure à la taille indiquée)				Limites recommandées pour la contamination microbienne ³			
	Installation au repos		Installation en fonction					
	0.5µm	5.0µm	0.5µm	5.0µm	échantillon d'air (UFC je m ³)	plaques de sédimentation Ø 90 mm (UFC en 4 h) ⁴⁴	plaques de contact Ø 55 mm (UFC par plaque)	empreinte de gant 5 doigts (UFC par gant)
A	3'520	20	3'520	20	<1	<1	<1	<1
B	3'520	29	352'000	2'900	10	5	5	5
C	352'000	2'900	3'520'000	29'000	100	50	25	non défini
D	3'520'000	29'000	non défini	non défini	200	100	50	non défini

Des détails figurent dans l'annexe 1 PIC/S guide PE 009

UFC = unités de formation de colonies

³ Valeurs moyennes

⁴ Les plaques de sédimentation individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures. Dans ce cas, des valeurs inférieures correspondantes doivent être spécifiées

Annexe 4 : Concept d'hygiène et d'habillement, vêtements de salle blanche selon les classes BPF

L'habillement est défini selon la classification des zones des salles blanches où les fabrications sont effectuées

Classes BPF	D	D	D	C	C	C	B	B	A (FLA)
Recommandation vestimentaire ISO selon ISO 14644-1		8			7			6	5
	Zone non contrôlée								
SAS	Sas (personnes) D	Préparation D	Sas personnes D / C	Préparation C*	Sas personnes C / B	B	A	Fabrication	
Charlotte (cheveux) / protection barbe	Charlotte (cheveux) / protection barbe		Charlotte (cheveux) / protection barbe		Charlotte (cheveux) protection stérile pour la barbe, tenue de protection complète				
Masque chirurgical / lunettes de protection			Masque chirurgical / év. lunettes protection		Masque chirurgical / év. lunettes protection				
Habillement	Habillement intermédiaire	Habillement intermédiaire ⁵ + blouse de travail couvrant tout le corps (bras couverts)			Habillement intermédiaire + blouse de travail stérile	Visage complètement couvert			
Chaussures	Changement de chaussures, resp. surchaussures		Changement de chaussures ⁶		Changement de chaussures → sabots stériles				
Gants			Gants		Sur-gants stériles ⁷				

⁵ Une combinaison comportant une ou deux pièces, avec un ourlet fermé aux poignets et un col montant, ne doit pas comporter de fibre ou particule rejetée dans l'environnement.

⁶ chaussures stérilisées ou désinfectées

⁷ gants en caoutchouc ou en plastique stérilisés et non poudrés appropriés