

Numero unique de document : CP032014023  
Date document : 10/09/2014  
Direction : Direction des Contrôles  
Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation  
Personnes en charge : Marie-Lise Miguères

## COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

### Préparations pharmaceutiques / Pharmacotechnie – CP032014023

#### Séance du 2 juin 2014 en salle 1

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Alain	ASTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elham	BLOUET	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Laure	BRANDELY-PIAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odile	CHAMBIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine	CHARRUEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Claude	CHAUMEIL	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre	ETCHEGARAY	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne	GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Jacques	HOURI	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michèle	JALABERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Damien	LANNOY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandre	MICHELET	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karen	MILLET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florence	PEYRON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Paul	RAFFAULT	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain	RAGON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Guillaume	SAINT-LORANT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie	SAUTOU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Tahmer	SHARKAWI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mamadou Lamine	TALL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre-Cyril	TCHORELOFF	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ali	TFAYLI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Daniel	THIBAULT	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal	VACONSIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandy	VRIGNAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal	WEHRLE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabien	XUEREB	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corinne	CIVADE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Virna	COHEN - TOLEDANO	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yvan	GRANGE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique	HIRTH	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
An	LE	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Catherine	LEFEBVRE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence	MALEC	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Lise	MIGUERES	Représentant de l'ANSM secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine	REBIERE - HERVIEUX	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé	REBIERE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lama	SARGI	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline	VILAIN	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Points Sujets abordés dans l'ordre de la séance

10 h 05	Début de la séance
<b>1</b>	<b>Adoption du compte rendu du CFP CP032014013 du 24/01/2014</b>
<b>2</b>	<b>Pharmacotechnie</b>
2.1	Actualités des groupes européens rattachés au Comité
2.2	Dossiers à examiner en séance
2.2.1	Projet de demande de révision de la monographie "Préparation vétérinaire semi-solide pour usage oral" 2638
2.2.2	Pharmeuropa 26.2 : "Méthodes chimiométriques appliquées aux données analytiques" 5.21
<b>3</b>	<b>Préparations pharmaceutiques</b>
3.1	Actualité de la DP5
12h25	Pause déjeuner
13h40	Reprise de la séance
<b>3</b>	<b>Préparations pharmaceutiques (suite)</b>
3.2	Préparations officinales : Formulaire National Proposition de nouvelles formules Présence de borax dans les cérats
3.3	Préparations hospitalières Formulation des préparations pédiatriques : utilisation du lactose Gélules de nadolol : prévalidation du dosage par CLHP
3.4	Dossiers à examiner en séance
3.4.1	Monographie gélules de chlorhydrate d'amiodarone : révision de la monographie
<b>4</b>	<b>Dates des prochaines réunions pour 2014 (proposition)</b>
	Mardi 30 septembre 2014
<b>Fin de Séance à 17 h 45</b>	

## Accueil des participants et ouverture de séance.

La séance est ouverte à 10h05 par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents pour la matinée (17) permet de respecter le quorum (7). Deux membres s'excusent de leur absence pour l'après midi tandis qu'un membre, absent le matin, rejoint le comité. Le nombre de membres présents pour l'après midi (16) permet également de respecter le quorum.

La secrétaire de séance informe les participants que la séance du Comité est enregistrée (enregistrement audio) conformément au règlement intérieur.

### 1 - Adoption du compte rendu du CFP CP032014013 du 24/01/2014

Le compte rendu est adopté à l'unanimité.

## 2 – Pharmacotechnie

### 2.1 – Actualités des groupes européens rattachés au comité

Un représentant de l'ANSM présente les activités suivantes :

- Commission de la Pharmacopée Européenne :

- l'élaboration de bonnes pratiques de pharmacopée à l'initiative de l'OMS,
- la fin de la phase de pilotage pour l'élaboration de monographies de produits finis,
- la création d'un groupe de travail informel sur les problématiques de viscosimétrie.

- Agence Européenne du Médicament (inspection et évaluation) :

- sa contribution pour la révision de la monographie Eau PPI de la Pharmacopée européenne,
- les travaux de révision de guidelines en relation avec les bonnes pratiques de distribution des substances actives à usage pharmaceutique humain,
- la révision en cours :
  - ▶ des chapitres 3 et 5 des BPF partie I pour les questions de maîtrise des contaminations croisées,
  - ▶ du chapitre 8 des BPF partie I avec l'introduction d'une rubrique pour la gestion des ruptures de commercialisation,
  - ▶ de l'annexe 15 des BPF avec l'introduction des notions de PAT, QbD et maîtrise des contaminations croisées,
  - ▶ de l'annexe 16 des BPF avec une clarification des questions de certification,
  - ▶ de l'annexe 17 des BPF sur la libération paramétrique,
  - ▶ de la définition des matières premières pour la synthèse des substances actives,
  - ▶ de la guideline sur le développement pharmaceutique des formulations pédiatriques avec une séance de travail entre EMA et industrie (décembre 2014),
  - ▶ de la guideline sur la validation des procédés,
  - ▶ de la guideline sur les données de stabilité pour demande de variation,
  - ▶ de la guideline sur le proche infrarouge,
  - ▶ de la guideline sur la sélection des procédés de stérilisation des produits finis
  - ▶ de la finalisation des formulaires de déclaration des personnes qualifiées en ce qui concerne la conformité aux BPF partie II des fabricants de substances actives,

Ces informations sont accessibles au public sur le site de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema>)

- des groupes 12, PAT, VSADM, DIA, WAT, FRC, POW de la DEQM.

Les participants demandent des précisions sur les révisions :

- de la monographie Eau PPI,
- de la guideline sur les méthodes de stérilisation des produits finis.

La secrétaire de séance précise que des sujets pourront être développés ponctuellement lors des prochains comités si les participants manifestent une demande spécifique sur un thème particulier.

La secrétaire de séance informe le comité que des travaux au niveau européen vont démarrer concernant la création d'un formulaire pédiatrique européen. Ces travaux seront pilotés par le groupe CD-P-PH (Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques, sous l'égide du Conseil de l'Europe) qui, pour cela, va créer un sous-groupe ad hoc d'experts européens. Ce groupe sera chargé de déterminer les priorités et la méthodologie pour l'élaboration de ce formulaire. La rédaction proprement dite du formulaire sera confiée à un groupe dédié aux préparations pédiatriques sous l'égide de la Commission de la Pharmacopée Européenne. L'ANSM est représentée au niveau du groupe CD-P-PH en la personne de An Lê. Après les premières réunions, l'ANSM identifiera les experts nécessaires pour ce sous-groupe Ad Hoc du CD-P-PH.

Il est rappelé qu'au niveau de la DEQM, il existe déjà un groupe de travail rattaché au réseau des OMCLs (laboratoires officiels de contrôle) travaillant actuellement sur le contrôle des préparations pharmaceutiques (groupe UPP) ; ce dernier pourrait être sollicité pour la prise en charge de l'élaboration des méthodes de contrôle des préparations du formulaire européen. L'ANSM y est représentée en la personne de Laurence Malec. Il est fort probable que ces différents groupes soient amenés à collaborer ensemble puisqu'ils travailleront de façon complémentaire et synergique sur le sujet.

## **2.2 – Dossiers à examiner en séance :**

### **2.2.1 – Projet de demande de révision de la monographie "Préparation vétérinaire semi-solide pour usage oral" (2638)**

Il s'agit d'une demande de révision de la monographie que l'autorité française de pharmacopée présentera à la DEQM.

La monographie a été créée à la demande de l'agence vétérinaire (ANSES) mais la version publiée ne permet pas de détecter les bulles d'air qui peuvent compromettre l'homogénéité des doses administrées.

Un représentant de l'ANSM présente les points qu'il faudrait réviser :

- le test d'uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses renvoie au chapitre 2.9.27 de la Ph. Eur. avec une mention précisant que l'essai est réalisé sur la dose maximale et sur la dose minimale administrables. Il faudrait que toutes les doses soient testées.
- le problème du 2.9.27 est que les doses sont comparées à une moyenne et non à la dose théorique. Si le défaut est régulier sur les 20 doses testées, le résultat est conforme par rapport à la moyenne mais non conforme par rapport à la dose théorique.
- le chapitre 2.9.27 ne permet pas de détecter les problèmes de bulles dans les pâtes (problème d'exactitude des doses administrées). Il se limite par ailleurs à tester 20 doses alors que certains conditionnements vétérinaires vont au delà de 100 doses.
- ajouter un test pour vérifier la masse totale ou le volume total extractible du type 2.9.17 (injectables multidoses).

*Il est donc proposé de supprimer le test d'uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses tel qu'il est actuellement car non adapté aux pâtes vétérinaires.*

*En remplacement, il est proposé un test d'uniformité de masse ou de volume délivré par les récipients multidoses qui serait spécifique aux conditionnements vétérinaires.*

*Il est également proposé d'ajouter un essai de masse ou volume extractible avec une spécification qui cible la masse ou le volume déclaré sur l'étiquetage et non plus la masse moyenne.*

Commentaires des participants :

- le nombre d'échantillons prélevés ne serait-il pas à préciser car seul le nombre de doses est précisé,
- il est préférable de tester la dose minimale (car la plus critique si présence de bulles) en début, milieu et fin de récipient plutôt que de tester une dose minimale, intermédiaire et maximale,
- lorsque le phénomène de formation de bulle se produit au cours de la conservation/du stockage et non pas au moment de la fabrication, il convient que le fabricant remette en cause la pertinence du développement de la formule,
- l'uniformité de teneur ne serait-il pas l'essai à retenir ?
- le contrôle de la masse des unités conditionnées ne permet-il pas de détecter les problèmes de bulles donc de remplissage ?
- ne conviendrait-il pas d'ajouter dans la rubrique « Production » de la monographie une mention indiquant "que le fabricant doit vérifier l'homogénéité de la préparation au moment de la fabrication et le maintien de cette homogénéité au cours du temps" ?
- le test proposé est plutôt un "test d'exactitude de masse" plutôt qu'un "test d'uniformité de masse" puisque l'on vise une valeur cible et non plus la valeur moyenne.
- le test 2.9.27 tel qu'il est modifié prévoit un élargissement des limites (passage de 10 à 15% et de 20% à 25% ) car on vise la masse théorique et cela est plus restrictif.

*Les propositions suivantes seront faites à la DEQM :*

- ajout dans la rubrique Production de la mention : " le fabricant doit vérifier l'homogénéité de la préparation au moment de la fabrication et le maintien de cette homogénéité au cours du temps".
- demander la modification des tests (comme proposé ci-dessus) dans la monographie 2638 plutôt que de demander la modification du 2.9.27 qui aurait un gros impact sur toutes les autres formes pharmaceutiques.

**2.2.2– Pharmeuropa 26.2 "Méthodes chimométriques appliquées aux données analytiques" (5.21)**

Un représentant de l'ANSM présente le texte en enquête publique. Cette monographie de méthode générale sera publiée dans la Pharmacopée européenne à titre d'information. Il s'agit d'un sujet transverse indissociable des techniques d'analyses notamment proche infra rouge ou raman dans un contexte d'utilisation de l'approche PAT. Le projet constitue une bonne introduction sur la chimométrie avec une présentation des méthodes d'analyses multivariées.

Commentaires des participants :

- le texte est plus orienté méthodes exploratoires / analyses factorielles discriminantes / analyses en composante principale donc plutôt contrôle final. La partie optimisation et validation de procédé avec les plans d'expérience et donc le PAT ne sont pas vraiment développés dans le document,
- les tests tels que l'uniformité de teneur, la teneur en eau dans les vaccins, le contrôle de teneur en polymorphes, la modélisation de test de dissolution, la détermination du temps optimum de mélange sont les applications aujourd'hui rencontrées dans l'industrie pharmaceutique,
- en ce qui concerne les applications qualitatives, la difficulté de choisir un indice de concordance pertinent est évoquée. Cette difficulté doit justement être surmontée en validant le modèle et en assurant sa maintenance/mise à jour dans le temps.

*Les commentaires suivants seront faits à la DEQM :*

- page 3 ligne 33 : confirmer le terme "exactitude de l'erreur d'étalonnage »,
- page 6 ligne 15 : maintenance du modèle : cas où la validation doit être faite : il est prévu de faire une "réévaluation périodique de la méthode" lorsqu'il y a changement d'instrumentation ou de logiciels mais on ne prévoit pas de revalidation du modèle en cas de changement dans le procédé,
- page 9 ligne 20 : la spécificité n'est pas mentionnée pour les validations des méthodes quantitatives.

### **3 - Préparations pharmaceutiques**

#### **3.1 – Actualité de la DP5**

Deux représentantes de la direction produits en charge des préparations à l'ANSM (DP5) communiquent des informations d'intérêt pour le comité :

- les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) sont remerciées pour la déclaration de leur bilan. La clôture des déclarations s'est faite au 30 avril 2014. 90 % des PUI ont déclarées leurs préparations. Le rapport d'analyse va donc pouvoir être préparé,
- les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) vont être révisées en deux étapes : une première étape destinée à la mise à jour des références réglementaires au regard du Code de la Santé Publique (puisque le texte date de 2007) et une seconde étape de « révision de fond » pour laquelle les PUI seront consultées,
- des discussions sont en cours au sein de l'ANSM sur la question du statut des « excipients complexes prêt à l'emploi » que certaines PUI peuvent être amenées à utiliser pour les préparations hospitalières,
- suite au décret n° 2012-1201 sur l'étiquetage des préparations, l'ANSM a mis en ligne sur son site des modèles d'étiquettes,
- la page des préparations hospitalières actuellement accessible sur le site internet de l'ANSM va être renouvelée pour être étendue aux préparations magistrales et officinales,
- des améliorations du logiciel de télédéclaration des préparations hospitalières (prHosper) pourraient être apportées. Les utilisateurs seront invités à communiquer leurs suggestions le moment venu.

#### Commentaires des participants :

- il serait pertinent de pouvoir déclarer les excipients et articles de conditionnement utilisés par les PUI.

Les représentantes de la direction en charge des préparations soulignent que si tel était le cas, il faudrait également modifier la réglementation puisque c'est elle qui définit les points à déclarer. Elles précisent également que la quantité d'informations à déclarer avait été initialement définie afin de limiter la charge de travail du télédéclarant.

- l'outil de requête mis à disposition sur prHosper et qui permet d'identifier les PUI réalisant une préparation hospitalière donnée, est jugé très utile,
- la déclaration des préparations magistrales et officinales pourrait être envisagée (notamment pour les sous-traitants).

Les représentantes de la direction en charge des préparations prennent en compte cette demande tout en soulignant que cela ne fait partie des projets à court terme.

- la question de l'organisation d'une journée de restitution sur les préparations hospitalières est posée, (à l'instar de celle déjà organisée dans le passé, cf. séminaire ANSM du 6 mai 2011).

**Pause déjeuner 12h25 - Reprise de la séance 13h40.**

### 3.2 – Préparations officinales : Formulaire National

#### **Proposition de nouvelles formules pour le Formulaire National**

Le président de l'ancien groupe de travail des « Préparations Officinales » de la Pharmacopée française fait une présentation sur les monographies de préparations du Formulaire National. Il expose notamment :

- le principe de formulation,
- les monographies de préparations allopathiques qui ont été mises au point dans les précédents groupes de travail,
- des propositions de nouvelles monographies qui pourraient être introduites au Formulaire,
- la suppression du borax dans les monographies de préparations officinales.

Au fil de la présentation, les 2 points suivants concernant la sous-traitance sont évoqués :

- la notion de contrôle analytique libérateur,
- la notion de taille de lots

Les membres signalent des demandes importantes de :

- préparations de bains de bouche utilisés en oncologie,
- préparations d'anti-hypertenseurs et d'anti-épileptiques pour la pédiatrie.

Il est évoqué la mise en place d'enquêtes auprès des pharmaciens d'officine de moyennes et petites structures afin de disposer d'un panel représentatif de la profession en termes de constat et de besoin relatifs aux préparations officinales.

Conclusion :

***Les différentes propositions feront l'objet d'une étude de l'ANSM afin d'apprécier la pertinence de leur élaboration pour introduction au Formulaire (caractère indispensable de la préparation, absence de spécialité équivalente,...).***

#### **Présence de borax dans les cérats**

Des signalements de pharmacovigilance ont été rapportés à l'ANSM ; une mise en garde visant à restreindre l'utilisation du borax dans les préparations pharmaceutiques a été publiée en juillet 2013 (<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risques-lies-a-l-utilisation-de-preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales-contenant-de-l-acide-borique-et-ou-ses-derivees-borax-Mise-en-garde>).

La problématique de la présence du borax dans les produits cosmétiques est également en réflexion au niveau national et européen.

La suppression du borax (tétraborate de disodium décahydraté) des formules de cérats du Formulaire National est envisagé ; en effet, cette substance a été classée 1B par le règlement n°1272-2008 (REACH) du Parlement européen (probable toxicité pour la reproduction, la fertilité et le développement).

Les cérats sont utilisés en dermatologie pour les problèmes de psoriasis entre autres, mais également en radiothérapie du cancer du sein.

Le borax a un double rôle de conservateur et stabilisant dans les formules officinales. Il est présent dans 3 cérats du Formulaire National : le cérat cosmétique, le cérat de galien et le cérat de galien modifié.

Pour les 3 cérats, des essais de suppression du borax ont été réalisés ; afin de garantir la stabilité et l'efficacité de la conservation antimicrobienne de ces préparations, des alternatives sont proposées : le borax pourrait être remplacé par un ou plusieurs conservateurs-stabilisants autorisés. Ces alternatives restent à valider.

### 3.3 – Préparations hospitalières

#### **Formulation des préparations pédiatriques : utilisation du lactose**

La discussion concerne la présence de lactose dans les préparations pédiatriques, en particulier celles destinées aux nouveau-nés.

L'étude de la documentation disponible sur le sujet peut se résumer comme suit :

Au niveau de la réglementation européenne :

→ le chapitre 9 du guide de l'EMA « Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use » (EMA/CHMP/QWP/80580/2012 Rev.2 du 1<sup>er</sup> août 2013) donne des recommandations quant à l'utilisation d'un excipient dans le cadre du développement d'un médicament. Il préconise une vigilance accrue en l'absence de données de sécurité pour un excipient utilisé chez des patients de tranche d'âge particulière. Les aspects suivants sont à prendre en considération :

- le rôle de l'excipient choisi,
- la dose journalière et de la durée du traitement,
- les alternatives thérapeutiques,
- le risque d'allergie et de sensibilisation.

Lorsqu'un risque inhérent à l'utilisation d'un excipient a été identifié :

- les éventuelles alternatives et leur rapport bénéfice/risque doivent être étudiés,
- la recherche de données toxicologiques doit être entreprise,
- il est préférable de pouvoir disposer d'études précliniques pour les nouveaux excipients,
- il appartient aux demandeurs (« the applicants ») d'éviter, si possible, d'utiliser des excipients pouvant potentiellement causer des allergies ou des sensibilisations.

Un arbre décisionnel d'évaluation de l'innocuité d'un excipient pour un médicament pédiatrique est proposé ; il préconise :

- la consultation des documents ICH ainsi que des décisions du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) de l'EMA et de la Commission européenne,
- la recherche de la présence de l'excipient dans d'autres spécialités,
- la présence de données sur l'excipient dans la législation alimentaire [notamment les informations provenant de l'EFSA (European Food Safety Scientific Opinions)],
- les recommandations de l'OMS (notamment les informations provenant du comité d'expert *ad hoc* : Who expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations)

Au niveau national :

→ l'ANSM a publié une liste des excipients à effet notoire (2<sup>ème</sup> version de mars 2009)

[http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf)); cette liste est basée sur les recommandations européennes de 2003 ; elle est actuellement en révision.

Rappel :

*« Un excipient à effet notoire est un excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. En conséquence, afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il est utile de prendre en compte les excipients à effet notoire, lors de la prescription, de la dispensation, ou même du conseil de toute médication en contenant ».*

Pour le lactose (excipient n° 27), les mises en garde spéciales et précaution d'emploi sont les suivantes (recommandation 2008, non encore révisées à ce jour) : *« ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'app ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ».*

→ point de vue des services de l'évaluation toxicologique et de l'évaluation pédiatrique de l'ANSM : il ne s'agit pas d'un problème de sécurité toxicologique mais plutôt d'un problème de vigilance vis-à-vis d'une déficience congénitale en lactase ou chez le nouveau-né. Il est à noter que dans le cas de l'ingestion d'une grande quantité de lactose, une surveillance de la tolérance gastro-intestinale s'impose.

#### Responsabilités :

Le guide des Bonnes Pratiques de Préparation précise que le « pharmacien » engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation »

A la lumière des discussions, il ressort que la formulation d'une préparation pédiatrique doit avant tout être soumise à une évaluation du rapport bénéfice-risque.

Les pratiques hospitalières sont différentes d'une PUI à une autre en termes d'utilisation du lactose dans les gélules pédiatriques.

La question de l'utilisation du lactose dans les préparations pédiatriques sera posée au prochain « Groupe de Travail Pédiatrie » de l'ANSM.

Une enquête auprès des OMCL du groupe européen des préparations pharmaceutiques a également été envoyée de façon à recueillir des informations sur les pratiques de formulation des préparations pédiatriques en Europe.

**Le sujet sera de nouveau traité au prochain comité.**

**A l'issue de ces investigations, L'ANSM arrêtera sa décision sur le choix de l'excipient.**

#### **Monographie des gélules de nadolol : prévalidation du dosage par CLHP**

La prévalidation du dosage du nadolol par CLHP a été effectuée au laboratoire de contrôle de l'ANSM. Les résultats obtenus sont présentés. La prévalidation est satisfaisante. La validation du dosage peut être entreprise. Un membre se porte volontaire pour réaliser les travaux analytiques dans sa PUI.

### **3.4 – Dossiers examinés en séance**

#### **3.4.1 – Monographie gélules de chlorhydrate d'amiodarone : révision de la monographie**

Un membre de l'ANSM propose la révision de la monographie des gélules de chlorhydrate d'amiodarone publiée en 2012. La révision porte sur les points suivants :

- la *gamme thérapeutique* : remplacer « 10 mg à 200 mg » par « 5 mg à 200 mg »,
- la *taille de la gélule* : remplacer « n°3 ou n°4 » par « n°2 à n°4 »,

La question de la fabrication de gélules sans excipient est discutée

- l'*aspect* : lire « gélule contenant une poudre blanche ou sensiblement blanche »
- la *granulométrie* :

L'indication d'une spécification pour la granulométrie du principe actif et de l'excipient est discutée. Elle paraît justifiée pour le principe actif compte tenu de sa faible solubilité dans l'eau. La pertinence, les conséquences et les contraintes d'une telle indication dans la monographie du Formulaire sont débattues.

Un membre se propose de faire une recherche bibliographique sur l'état des lieux sur le plan pharmaceutique concernant le chlorhydrate d'amiodarone et notamment les informations disponibles sur sa granulométrie.

- l'ordre des méthodes : remplacer « A. CCM et B. CLHP » par « A. CLHP et B. CCM »,
- le dosage par spectrophotométrie dans l'UV :
  - o la méthode a été revalidée dans le mélange de solvants méthanol R/eau R (50 :50) V/V : procéder aux modifications éditoriales idoines,
  - o le domaine de validation de la méthode : ajouter « méthode validée entre 12 et 28 µg/mL »
- le dosage par CLHP :
  - o la méthode a été revalidée dans le mélange de solvants méthanol R/eau R (50 :50) V/V : procéder aux modifications éditoriales idoines,
  - o le domaine de validation de la méthode : ajouter « méthode validée entre 60 et 140 µg/mL »
- l'étiquetage : remplacer « l'étiquetage indique... » par « l'étiquetage doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 »
- la rubrique « information complémentaire » : à supprimer

#### 4 – Date du prochain comité

La prochaine réunion du CFP « Préparations pharmaceutiques-Pharmacotechnie » est fixée au 30 septembre 2014.

#### Fin de la séance.

La secrétaire de séance clôture la réunion à 17h45.

La Chef du pôle standardisation, pharmacopée, normalisation  
Direction des contrôles



**Marie-Lise MIGUERES**