

Préparation des formes sèches Application au monde hospitalier : du fournisseur à la préparation

Stéphanie Bost et Mathieu Boulin

DES pharmacie hospitalière, Dijon, 7 septembre
2020



Hôpital d'Enfants : Pôle PEDIATRIE

Chef de Pôle : Pr F. HUET

Chef de Pôle adjoint : Dr JM PINOIT

Médecine Pédiatrique
et Génétique
Pr F. HUET

Pédiatrie Néonatale
et Réanimations
Dr D. SEMAMA

Génétique Médicale
Pr L. OLIVIER FAIVRE

Chirurgie Infantile
Pr E. SAPIN

Pédopsychiatrie
Dr JM PINOIT

Unité de Médecine Néonatale

Docteur Denis SEMAMA
Chef de Service

Docteur Marianne GRIMALDI
Praticien Hospitalier

Docteur Anne-Cécile CHARY-TARDY
Praticien Hospitalier

Docteur Ninon TERNOY
Assistante Spécialiste

Hospitalisations : 03 80 29 34 17
Secrétariat : 03 80 29 34 16
Fax : 03 80 29 32 25

210987558



210987558

Dijon, le 24/08/2020

Enfant RA [REDACTED] SAH [REDACTED] (Masculin)
(né le 30/05/2020 - 12 sem.)
Poids 2.5 kg

1-SPIRONOLACTONE Gélule de préparation magistrale en l'absence de spécialité pharmaceutique adaptée

2.5mg une fois par jour. QSP 7 jours

2-HYDROCHLOROTHIAZIDE Gélule de préparation magistrale en l'absence de spécialité pharmaceutique adaptée

2.5mg une fois par jour. QSP 7 jours



10002183142

Les médicaments peuvent être substitués sauf mention contraire manuscrite.

Dr I

Vous recevez cette ordonnance,
que faites vous?

1. Vous validez l'ordonnance!

2. Vous vous assurez que l'enfant est hospitalisé!...cas particulier des traitements de sortie

Introduction

- Les préparations pharmaceutiques regroupent les préparations réalisées dans les pharmacies hospitalières et de ville, destinées à un ou plusieurs malades **lorsqu'il n'existe pas de médicament adapté ou que le médicament est indisponible.**
BPP Preamble Donc s'en assurer !!!!!!!!!!!

Ex. il existe des gouttes buvables de phénobarbital, digoxine

- A la suite de la publication du rapport de l'IGAS en janvier 2006 sur les préparations pharmaceutiques à l'hôpital et à l'officine et en s'appuyant sur des travaux antérieurs conduits par le Ministère de la Santé, l'Afssaps s'est engagée dans la rédaction d'un **texte commun pour les préparations magistrales, les préparations hospitalières et les préparations officinales.** Le projet de Bonnes Pratiques de Préparation a été mis en enquête publique du 10 mai au 25 juin 2007 afin de recueillir l'avis des professionnels de santé concernés. La décision d'application de ces Bonnes Pratiques de Préparation a été publiée au Journal Officiel (JO du 21/11/2007).

- Les bonnes pratiques de préparation constituent un **texte de référence opposable**, destiné aux pharmaciens de ville et aux pharmacies intérieures des établissements de santé, afin de garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques.
- « Le pharmacien a la responsabilité de **décision de réalisation des préparations**. Il en apprécie la **faisabilité** (cf. chapitres 3.1.2.1. et 3.4.1. du présent guide). Il refuse une préparation s'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques et/ou que celle-ci est dangereuse. S'il n'est pas en mesure de la réaliser, il le notifie au prescripteur et propose, si possible, une alternative ». **BPP Ch.1 Préparation**

Ex. gélules de thiophénicol, cloxacilline

Faisabilité 1

- « Cette faisabilité est estimée en considérant pour chaque préparation
 - l'intérêt pharmaco-thérapeutique ;
 - le bon usage de la préparation en termes d'objectif thérapeutique, d'ajustement thérapeutique, de meilleure acceptabilité, d'observance renforcée, de diminution des risques, de traçabilité de la prise ;
 - le risque sanitaire vis-à-vis du patient ;
 - la galénique et le contrôle en termes de réalisation technique (formulation, personnel, matériels, locaux) ;
 - les textes en vigueur (interdictions, restrictions, substances vénéneuses, disponibilité de spécialités pharmaceutiques adaptées).
- Cette évaluation de faisabilité réalisée conformément à une procédure écrite, fait l'objet d'un compte-rendu qui met notamment en évidence les points critiques éventuels de la réalisation de la préparation. Elle permet au pharmacien de justifier la décision de réalisation ou de non-réalisation de la préparation ». Ch. 3 Gestion de la qualité et documentation

Réévaluation des pénicillines du groupe M administrées par voies orale et injectable : OXACILLINE ET CLOXACILLINE

Dossier argumentaire

Mai 2011

b) Oxacilline administrée par voie orale

Compte tenu de l'ensemble des éléments disponibles à ce jour, on considère que pour cette forme, le %T > CMI est très en-deçà des valeurs optimales attendues : 10% pour les staphylocoques et 30% lorsque l'on considère les CMI des streptocoques.

Avec le schéma posologique de l'AMM, il est impossible d'obtenir des concentrations sériques suffisantes pour escompter une action pharmacodynamique acceptable.

Faisabilité 2

- Au CHU de Dijon, 2 types de « compte rendus »
 - 1 « vraie » fiche de faisabilité
 - Données bibliographiques, publications, sécurité
 - 1 fiche par DCI dans Thesaurus des préparations
 - Indications
 - Posologie
 - Mode opératoire de préparation

KETOCONAZOLE voie orale

Identité + statut de la personne contactée dans l'US:	Informations recueillies le: 20/08/2019	par: SBOST
---	---	------------

Préparation & conditionnement	<u>Étiquetage de sécurité du principe actif</u>		
	Spécificités du mode opératoire à détailler (uniquement si applicable)		
	Conditionnement primaire du produit fini		
	Conservation du produit fini	Avant ouverture :	Après ouverture :
	Durée de conservation		
	Modalités de conservation (température, lumière)		
	Dénomination de la préparation	Kétoconazole 135 mg Céleste - voie orale - Nourissons	

Formulaire rédigé le 20/08/2019
Formulaire validé par PEEVOT Corinne
Mise à jour validée par BOST Stéphanie
Dernière mise à jour le 20/08/2019

KETOCONAZOLE**DONNÉES MÉDICALES****Indication**

Hypercalcémie sur cytotéatonécrose

Posologie

3 à 9 mg/kg/j répartis en plusieurs prises par jour

SPECIALITÉ PHARMACEUTIQUE ADAPTÉE À L'USAGE PÉDIATRIQUE

■ NON

PRÉPARATION**Conditions particulières de réalisation**

■ NON

Matière première

■ MPUP disponible : KETOCONAZOLE

■ Utilisation possible de la spécialité : KETOCONAZOLE 200 mg HRA, cpr

Étiquetage

■ Étiquette rouge liste I

COMMENTAIRES

Utilisation chez le nourrisson et l'enfant

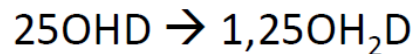
S'appuyer sur de la bibliographie...

Traitement de l'étiologie

Hypercalcémies symptomatiques ($\geq 3,4$ mmol/l)

Néphrocalcinose

Ca/creat >4 mmol/mmol persistant



- **Ketoconazole** 3 mg/kg/8h, po
Surveillance hépatique, surrénale
- Prednisone 0,5-2 mg/kg
- **Bisphosphonates**
 - Presque toutes les étiologies
 - Pamidronate: 1 mg/kg, renouvelable 1 fois à H24
 - Toujours efficace
 - Effet retardé: 24-48h: ATTENDRE

Nguyen, J Pediatrics 2010
Di Bari 2017

SFP-P163 – Calcium

Hypercalcémie-hypercalciurie néonatale corrigée par le kétoconazole : une anomalie du métabolisme de la vitamine D ?

S. Rioux (1), H. Boutignon (2), G. Roussey (3), E. Questiaux (4), M. Garabedian (1), A. Linglart (1)

(1) Saint Vincent de Paul, Paris, France ; (2) Centre Hospitalier, Compiègne, France ; (3) CHU, Nantes, France ; (4) Robert Ballanger, Aulnay Sous Bois, France

En période néonatale, l'hypercalcémie est le plus souvent secondaire à une hyperparathyroïdie. Certains enfants présentent cependant une hypercalcémie parfois sévère non liée à une hyperparathyroïdie, souvent appelée hypercalcémie hypercalciurie idiopathique (HHI).

Notre objectif, en regroupant l'observation de 10 enfants ayant présentés une HHI à PTH basse en période néonatale, est 1) de mieux comprendre la physiopathologie en décrivant précisément le phénotype des patients ; 2) d'analyser l'efficacité et la tolérance du traitement par kétoconazole. Le diagnostic d'hypercalcémie a été fait entre J7 et J28 de vie. Les 10 enfants présentaient au diagnostic une calcémie élevée en moyenne à $3,09 \pm 0,413$ mm (min : 2,8 ; max : 4), une phosphatémie normale moyenne à $1,68 \pm 0,352$ mm (min : 1,22 ; max : 2,1), un rapport calciurie/créatinurie élevé entre 4,26 et 9 mm/mM (normale $< 1,5$), une PTH moyenne effondrée à $6,7 \pm 6,2$ pg/ml (min : > 1 ; max : 14) (normale : 15-60 pg/ml), une 25 hydroxyvitamine D (25-OHD) normale à $31,8 \pm 14,7$ pg/ml (min : 19 ; max : 55) et une 1,25 dihydroxyvitamine D (1,25-OH₂D) normale ou élevée (n = 4). Trois enfants présentaient une néphrocalcinose au diagnostic. Le traitement a consisté dans tous les cas à un arrêt de la supplémentation par vitamine D. L'hypercalcémie a été attribuée à une « hypersensibilité à la vitamine D » et un traitement par kétoconazole per os (inhibant la synthèse de 1,25-OH₂D) a été proposé à 7 enfants. Dans tous les cas la calcémie puis la calciurie se sont normalisées. Aucune modification du bilan hépatique n'a été observée.

Conclusion – Deux types de patients se dégagent : ceux avec une hypercalcémie majeure symptomatique (n = 4) corrigée par le kétoconazole, et ceux avec une hypercalcémie modérée de découverte fortuite (n = 6) pour lesquels le traitement par kétoconazole a été initié devant le risque de néphrocalcinose. L'association hypercalcémie, PTH basse, taux normaux ou modérément augmentés de 25-OHD et efficacité d'un traitement diminuant la production de 1,25-OH₂D nous permet d'évoquer l'hypothèse d'une anomalie sur la voie du métabolisme de la vitamine D : production de la 1,25-OH₂D par augmentation de l'activité de la 1-hydroxylase ou diminution de l'activité de la 24-25-hydroxylase.

Que faites vous?

- 1. Fiches de faisabilité existent : vous faites faire la préparation
- 2. Préparation encore jamais faite : vous étudiez la faisabilité avec le pharmacien et le cas échéant, rédigez les modes opératoires.

Ex. gélules de kétoconazole

Question 2

Donc, vous faites faire la préparation de 7 gélules de spironolactone et HCTZ 2,5 mg...

Dans quel cas ne ferez vous pas faire les gélules?

Réponse 2

Si vous avez décidé dans votre hôpital de faire des séries hospitalières de spironolactone/HCTZ 2, 0,5 ou 2,5 mg !

Il existe en effet 2 types de préparations:

- magistrales +++
- hospitalières

Et les pharmacies sont libres de faire ce qu'elles veulent

Logiciel PrHosper : déclaration par les PUI et EP des préparations hospitalières à l'ANSM

Télédéclaration des préparations hospitalières



Identification du déclarant

Connexion établie.

Identifiant : PUI2100001

Utilisateur :

GUIGNARD Marie-Hélène

Déconnecter

- Accueil
- Déclarer une préparation hospitalière
- Saisir une préparation
- Liste récapitulative des préparations
- Bilan
- Mon profil
- Aide
- Nous contacter

Liste récapitulative des déclarations des préparations hospitalières

CHU Dijon											
N°	Dénomination de préparation	Nombre Unités	Etat d'avancement				Confidentiel	Statut			
			AS	SM	AR	II		Maintenue	Cessée		
0000001	Gélule d'hydrochlorothiazide à 2mg		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Non	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000002	Gélules d'amiodarone à 20mg		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Non	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000003	Gélules d'amiodarone à 5mg		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Non	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000004	Gélules d'hydrochlorothiazide à 3mg		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Non	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000005	Gélules de 3,4-diaminopyridine 10mg		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000006	Gélules de 3,4-diaminopyridine 20mg		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000007	Gélules de carmin		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Oui	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000008	Gélules de spironolactone 2 mg		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Non	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000009	Gélules de spironolactone 3 mg		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000010	Gélules de spironolactone 5 mg		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000011	Solution d'acide phosphorique à 10%		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000012	Solution de caféine à 0.5%		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter
0000013	sirop d'ipécacuanha composé		<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Oui	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter

Actualiser

Nouvelle Saisie

Réponse 2

Si cette préparation est hospitalière, vous
« piochez » dans la série faite, vous faites
une dispensation!

Vous pouvez faire des séries hospitalières
de 50, 100...unités

Sinon, vous faites une préparation
magistrale

Dispensation nominative de préparation hospitalière dans le logiciel PHARMA au CHU de Dijon

[illegible]

Question 3

En pratique, comment procédez vous pour la préparation des gélules?

En pratique

1. Etablir un « dossier de lot »

= « Élément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de traçabilité de toute préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières mises en oeuvre, à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa libération (acceptation ou refus), à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelles » **BPP Glossaire p9.**

DOSSIER DE LOT - PREPARATION HOSPITALIERE
GÉLULES D'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE 5 mg

Nom du préparateur : CHURQUET S Type de conditionnement : sachet de 30 gélules
Date de préparation : 28/03/2020 Date de péremption (7 mois) : 28/03/2020
N° d'ordonnement : 55333

Avant préparation :

- ☒ Contrôle visuel de la propriété du matériel stérile
☒ Contrôle visuel de la propriété du conditionnement primaire
☒ Vérification du positionnement de la bulle de la balance

PREPARATION

Formule pour 100 gélules à 5 mg (majoration de 5%) :

Matière première	Quantité	N° de contrôle pharmacie / N° de lot	Date de péremption
Acide acétylsalicylique	525 mg	3251 / 18122621	31.03.2021
Excipients	Quantité	N° de contrôle pharmacie / N° de lot	Date de péremption
Mannitol	qso 100 gélules n°5	3252 / 18200903	30.06.2021
Carmin	trace	3305 / 1803020413	03.2021
Gélules vides n°5	100	3405 / 35107301 / A	31.03.2021

Matériel utilisé :

Conforme : ☒ OUI ☐ NON

☒ Balance Média : Oledo AB104 n° série 111372193
Date : 28/03/2020 Nom et signature du contrôleur : A. G. AMEL

CONTRÔLE D'UNIFORMITÉ DE MASSE
(arrêter le ticket de pesée / statistiques)

Masses moyennes obtenues < 300 mg	Masses moyennes obtenues > 300 mg
Masses moyennes : <u>112,95 mg</u>	Masses moyennes : <u>112,95 mg</u>
Intervalle 10% : <u>101,655 - 124,245</u>	Intervalle 7,5% : <u>112,95</u>
Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 10% : <u>0</u>	Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 7,5% : <u>0</u>
(conforme si ≤ 2)	(conforme si ≤ 2)
Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 20% : <u>0</u>	Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 20% : <u>0</u>
(conforme si = 0)	(conforme si = 0)

Conforme : ☒ OUI ☐ NON

Date : 28/03/2020 Nom et signature du contrôleur : A. G. AMEL

CONDITIONNEMENT

☒ Propriété du conditionnement final

Quantité théorique : 100
Date : 28/03/2020 Nom et signature : SC

CONTRÔLE FINAL

- ☒ Contrôle des matières premières
☒ Contrôle des pesées
☒ Contrôle visuel / aspect conforme
☒ Contrôle d'uniformité de répartition

- ☒ Étiquetage et péremption conformes
☒ Enregistrement du dossier de lot
☒ Inscription à l'ordonnancier
☒ Échantillon n° 1241

Conforme : ☒ OUI ☐ NON

Date : 28/03/2020 Nom et signature du contrôleur : A. G. AMEL

LIBÉRATION DU LOT

Libération : ☒ OUI ☐ NON

Date : 28/03/2020 Nom et signature : CHURQUET S

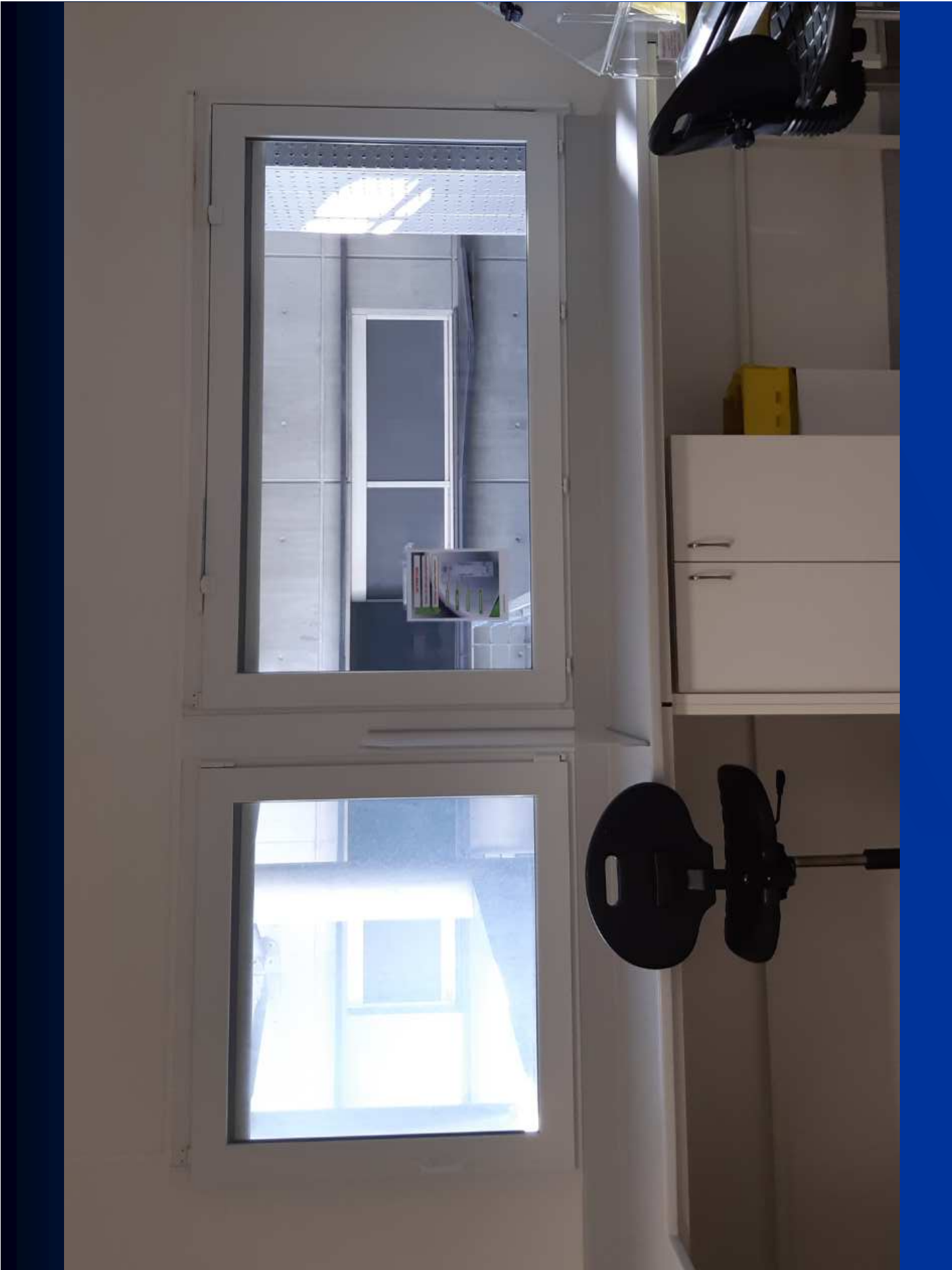
Destruction : ☐ OUI ☒ NON
Date : _____ Nom et signature : _____

Préparation_Opérations préliminaires

- « Il est interdit de manger, de boire, de fumer, d'introduire et de conserver des denrées alimentaires ainsi que des médicaments personnels en-dehors des zones prévues à cet effet ». BPP Ch.1
Préparation

Préparation_Opérations préliminaires

- « Les locaux et matériels (sols, cloisons, plafonds, mobiliers, éclairage, ventilation, traitement d'air, température, humidité, etc.) sont exclusivement réservés à l'exécution et au contrôle des préparations, sont adaptés aux opérations effectuées, sont nettoyés et désinfectés et sont conformes aux dispositions précisées dans les textes en vigueur. Les surfaces de travail du préparatoire sont lisses, imperméables, sans fissures et sont facilement nettoyables ». **BPP par. 1.1.10.**



Préparation_Opérations préliminaires

- Pour toute préparation, les règles suivantes sont respectées :
 - s'assurer de la propreté du matériel, de la zone de travail et des locaux
 - vérifier que toute matière première, ou article de conditionnement d'un lot précédent ou n'entrant pas dans la préparation, tout produit et tout résidu de préparation antérieure et document devenu inutile sont absents de la zone de travail ;
 - s'assurer qu'un dispositif de récupération des déchets est mis à disposition et qu'il est convenablement identifié ;
 - vérifier que le matériel utilisé pour les pesées est adapté à l'usage et subit un étalonnage régulier, en interne à une fréquence définie, et par un organisme agréé une fois par an au minimum. Les matériels de mesure volumétrique adaptés à l'usage sont également contrôlés par des méthodes appropriées.
- BPP par. 1.3.3 Opérations préliminaires



Préparation_Opérations préliminaires

- Le manipulateur respecte les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, voire le port de gants pour certaines préparations.
- Avant de commencer la préparation, le manipulateur rassemble sur le plan de travail les éléments nécessaires (matières premières, articles de conditionnement, matériels...), ainsi que la documentation nécessaire (procédures, instructions, dossier de lot de la préparation...) ; il vérifie notamment la qualité des matières premières (limpidité pour les solutions, aspect pour les poudres, étiquetage, date de péremption), l'existence d'articles de conditionnement adaptés, l'intégrité des emballages et la date de péremption des matériels stériles éventuellement utilisés. **BPP 1.3.3 Opérations préliminaires**