

Annexe 7. Bonnes pratiques de stockage et de distribution des produits médicaux

1. Introduction
2. Champ d'application
3. Glossaire
4. Principes généraux
5. Gestion de la qualité
6. Gestion du risque qualité
7. Revue par la direction
8. Réclamations
9. Marchandises retournées
10. Rappels
11. Auto-inspections
12. Locaux
13. Contrôle et rotation des stocks
14. Équipements
15. Qualification et validation
16. Personnel
17. Documentation
18. Activités et opérations
19. Activités externalisées
20. Produits de qualité inférieure et falsifiés
21. Inspection des installations de stockage et de distribution

Références bibliographiques

Lectures complémentaires

Appendice 1. Conditions de stockage recommandées

1. Introduction

- 1.1 Le stockage et la distribution sont des activités importantes de la gestion de la chaîne d'approvisionnement des produits médicaux. De nombreuses personnes et entités différentes peuvent être amenées à s'occuper de la manipulation, du stockage et de la distribution des produits médicaux. Les produits médicaux peuvent être exposés à toutes sortes de risques à chacun des stades de la chaîne d'approvisionnement, par exemple, l'achat, le stockage, le reconditionnement, le réétiquetage, le transport et la distribution.
- 1.2 Les produits de qualité inférieure et falsifiés constituent une menace importante pour la sécurité et la santé des populations. C'est pourquoi il est essentiel de protéger la chaîne d'approvisionnement contre la pénétration de ces produits.
- 1.3 Ce document présente des mesures qui aideront à s'acquitter des responsabilités associées aux différentes étapes de la chaîne d'approvisionnement et qui permettront d'éviter l'introduction de produits de qualité inférieure et falsifiés sur le marché. Les chapitres concernés doivent être considérés comme autant de missions spécifiques que remplissent les entités dans le stockage et la distribution des produits médicaux.
- 1.4 Les présentes lignes directrices s'appliquent à toutes les entités impliquées dans tout aspect du stockage et de la distribution des produits médicaux, depuis les locaux du fabricant du produit médical jusqu'à son agent, ou la personne qui dispense ou fournit des produits médicaux directement à un patient. Cela couvre toutes les entités qui interviennent aux différents stades de la chaîne d'approvisionnement des produits médicaux ; les fabricants et les grossistes, ainsi que les courtiers, les fournisseurs, les distributeurs, les prestataires de services logistiques, les négociants, les sociétés de transport et les transitaires et leurs employés.
- 1.5 Certaines parties de ces lignes directrices pourraient également être mises en œuvre par, entre autres, les gouvernements, les organismes de réglementation, les organisations chargées des achats et approvisionnements internationaux, les organismes donateurs et les organismes de certification, ainsi que par tous les professionnels de la santé.
- 1.6 Ce guide peut être utilisé comme un instrument permettant de prévenir la distribution de produits de qualité inférieure et falsifiés. Il faut toutefois noter qu'il s'agit ici de recommandations générales, qui peuvent être adaptées en fonction des situations et des conditions prévalant dans les différents pays. Des lignes directrices nationales ou régionales pourront être élaborées pour répondre aux situations et aux besoins spécifiques d'une région ou d'un pays en particulier.
- 1.7 Pour maintenir la qualité des produits médicaux, chaque acteur de chaque maillon de la chaîne d'approvisionnement doit se conformer à la législation et aux réglementations applicables. Chaque activité en matière de stockage et de distribution des produits médicaux doit être réalisée selon les principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF) (1) ou de la norme applicable telle que l'ISO 13485 pour les dispositifs médicaux (2) ; des bonnes pratiques de stockage (BPS) (3) ; et des bonnes pratiques de distribution (BPD) (4), selon le cas.
- 1.8 Les présentes lignes directrices n'abordent pas le thème de la délivrance aux patients, car celui-ci est traité dans le document intitulé *Lignes directrices conjointes FIP/OMS (Fédération internationale pharmaceutique/Organisation mondiale de la Santé) sur les bonnes pratiques pharmaceutiques (BPP) (5)*.

- 1.9 Ces lignes directrices sont également à consulter en parallèle avec d'autres lignes directrices de l'OMS, par exemple celles qui figurent à la fin du présent document dans les sections Références bibliographiques et Lectures complémentaires.

2. Champ d'application

- 2.1 Le présent document présente des lignes directrices relatives au stockage et à la distribution des produits médicaux. Il est étroitement lié à d'autres lignes directrices existantes recommandées par le Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, par exemple les lignes directrices qui figurent à la fin du document dans les sections Références bibliographiques et Lectures complémentaires.
- 2.2 En fonction de la législation nationale et régionale, ces lignes directrices peuvent s'appliquer de la même façon aux produits pharmaceutiques à usage humain et à usage vétérinaire, et à d'autres produits médicaux, le cas échéant.
- 2.3 Ce document ne couvre pas spécifiquement les aspects des BPF relatifs aux produits finis en vrac, à la distribution des étiquettes ou au conditionnement, car ces aspects sont jugés couverts par d'autres lignes directrices. Les principes relatifs à la distribution des matières premières (principes actifs pharmaceutiques [PAP] et excipients) ne sont pas non plus couverts ici. Ils sont définis dans le document de l'OMS sur les bonnes pratiques de distribution et de commercialisation des matières premières pharmaceutiques intitulé *Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials* (6).

3. Glossaire

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes employés dans ce guide qui ne sont pas définis dans les bases de données existantes de termes et définitions de l'OMS. Elles peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes et documents.

audit. Activité indépendante et objective destinée à apporter une valeur ajoutée et à améliorer le fonctionnement d'une organisation en aidant cette dernière à atteindre ses objectifs, par la mise en œuvre d'une approche ordonnée et systématique visant à évaluer et à améliorer l'efficacité des processus de gestion des risques, de contrôle et de gouvernance.

auto-inspection. Procédure interne suivie pour évaluer la conformité de l'entité aux bonnes pratiques de stockage (BPS) et aux bonnes pratiques de distribution (BPD), ainsi qu'aux bonnes pratiques (BPx) dans tous les domaines d'activités, conçue pour détecter toute insuffisance et pour recommander et mettre en œuvre les actions correctives nécessaires.

articles de conditionnement. Tout élément, y compris les articles imprimés, utilisé lors du conditionnement d'un produit médical, à l'exclusion de l'emballage extérieur prévu pour le transport ou l'expédition. Les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires selon qu'ils sont destinés ou non à être en contact direct avec le produit.

assurance de la qualité. Concept étendu qui recouvre tous les points qui, pris un par un ou pris ensemble, influencent la qualité d'un produit. Elle représente la totalité des dispositions prises dans le but de s'assurer que les produits médicaux ont bien la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

autorisation de mise sur le marché. Document juridique établi par l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique aux fins de mise sur le marché ou de libre distribution d'un produit

dont l'innocuité, l'efficacité, la performance (le cas échéant) et la qualité ont été préalablement évaluées. Ce document doit préciser, entre autres, la dénomination du produit, sa forme galénique, sa composition quantitative (y compris les excipients) par dose unitaire (en utilisant les DCI ou les noms génériques nationaux lorsqu'ils existent), la durée de conservation et les conditions de stockage, et enfin les caractéristiques du conditionnement, ou tout autre détail exigible selon la catégorie du produit. Il spécifie les informations sur lesquelles est fondée l'autorisation (il précise, par exemple, que le produit considéré doit être conforme à tous les détails fournis dans la demande et tels que modifiés dans la correspondance ultérieure). Il contient aussi les informations sur le produit approuvées à destination des professionnels de la santé et du public, le type de vente (sur ordonnance ou libre), le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation, et la durée de validité de l'autorisation. Lorsque l'autorisation de mise sur le marché d'un produit a été donnée, celui-ci est inscrit sur une liste de produits autorisés – le registre – et il est souvent dit « homologué ». On appelle aussi parfois « licence » l'autorisation de mise sur le marché.

bonnes pratiques (BPx). L'ensemble des guides de bonnes pratiques réglementant les activités précliniques, cliniques, de fabrication, de contrôle et d'analyse, de stockage, de distribution et de postcommercialisation pour les produits médicaux réglementés, telles que les bonnes pratiques de laboratoire (BPL), les bonnes pratiques cliniques (BPC), les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les bonnes pratiques pharmaceutiques (BPP), les bonnes pratiques de distribution (BPD) et d'autres bonnes pratiques.

bonnes pratiques de distribution (BPD). Partie de l'assurance de la qualité qui vise à préserver la qualité d'un produit médical au moyen du contrôle adéquat des nombreuses activités qui interviennent au cours du processus de commercialisation et de distribution, et qui fournit un outil pour protéger le système de distribution contre les produits médicaux falsifiés, non approuvés, importés illégalement, volés, de qualité inférieure, adultérés et/ou portant une fausse marque.

bonnes pratiques de fabrication (BPF). Partie de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits pharmaceutiques sont toujours produits et contrôlés dans le respect des normes de qualité correspondant à leur utilisation prévue et conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché.

bonnes pratiques de stockage (BPS). Partie de l'assurance de la qualité qui vise à préserver la qualité des produits médicaux au moyen de contrôles adéquats pendant toute la durée du stockage de ces produits.

bonnes pratiques pharmaceutiques (BPP). Il s'agit des pratiques de la pharmacie visant à assurer et à promouvoir le meilleur usage possible des médicaments et des autres services et produits de santé par les patients et le grand public. Elles imposent aux pharmaciens de se préoccuper en premier lieu du bien-être des patients.

contamination. Introduction involontaire d'impuretés chimiques ou microbiologiques ou de matières étrangères dans ou sur une matière première ou un produit intermédiaire ou pharmaceutique au cours de la manipulation, de la production, de l'échantillonnage, du conditionnement ou du reconditionnement, du stockage ou du transport.

contamination croisée. Contamination d'une matière première, d'un produit intermédiaire ou d'un produit pharmaceutique fini par une autre matière première ou un autre produit au cours de la production, du stockage ou du transport.

conteneur. Élément utilisé pour le conditionnement d'un produit médical. Les conteneurs englobent les conteneurs primaires, secondaires, et de transport. Les conteneurs sont dits primaires s'ils sont destinés à être en contact direct avec le produit. Les conteneurs secondaires ne sont pas destinés à être en contact direct avec le produit.

contrat. Accord commercial portant sur la fourniture de biens ou la réalisation d'un travail à un prix spécifié ; des éléments de qualité peuvent être inclus dans l'accord, ou dans un contrat distinct.

courtier. Personne ou organisme qui organise des transactions relatives à la vente ou à l'achat de produits médicaux, qui consistent en négociations, indépendamment et au nom d'une autre personne morale ou physique, et qui n'incluent pas de manipulation physique.

date de contre-essai. Date à laquelle une matière doit être réexaminée pour s'assurer qu'elle est toujours apte à être utilisée.

date de péremption. Date indiquée sur l'article de conditionnement individuel (généralement sur l'étiquette) d'un produit médical jusqu'à laquelle, date en question incluse, on peut prévoir que le produit restera conforme aux spécifications s'il est stocké correctement. Elle est établie pour chaque lot en ajoutant la durée de conservation à la date de fabrication.

distribution. L'approvisionnement, l'achat, la détention, le stockage, la vente, la fourniture, l'importation, l'exportation ou le déplacement de produits médicaux, à l'exception de la délivrance ou de la fourniture de produits médicaux directement à un patient ou à son agent.

durée de conservation. Période pendant laquelle un produit médical, s'il est stocké correctement, devrait demeurer conforme aux spécifications déterminées par les études de stabilité effectuées sur un certain nombre de lots du produit. La durée de conservation sert à établir la date de péremption de chaque lot.

échantillonnage. Opérations, basées sur une méthode statistique appropriée, destinées à obtenir une portion représentative d'un produit médical dans un but déterminé, par exemple, pour l'acceptation d'une livraison ou la libération d'un lot.

envoi/arrivage/livraison. Quantité de produits médicaux livrée en une seule fois en réponse à une demande ou à une commande particulière. Un envoi peut comprendre un ou plusieurs colis ou conteneurs et peut contenir des produits pharmaceutiques appartenant à plus d'un lot.

étiquetage. Processus d'identification d'un produit médical, comprenant les informations suivantes, selon le cas : dénomination du produit ; principe(s) actif(s), type et quantité ; numéro de lot ; date de péremption ; conditions particulières de stockage ou précautions de manipulation ; mode d'emploi, mises en garde et précautions ; et noms et adresses du fabricant et/ou du fournisseur.

excipient. Substance, autre que le principe actif pharmaceutique, dont l'innocuité a été correctement évaluée et qui fait partie du système de délivrance d'un médicament afin de faciliter le traitement du système de délivrance de médicament en cours de fabrication ; de protéger, de soutenir ou de renforcer la stabilité, la biodisponibilité ou la tolérance pour le patient ; d'aider à l'identification du produit pharmaceutique ; ou de renforcer toute autre caractéristique liée à l'innocuité et à l'efficacité générale du médicament en cours de stockage ou d'utilisation.

fabrication. Ensemble des opérations couvrant l'achat de matières et de produits de départ, la production, le conditionnement, l'étiquetage, le contrôle qualité, la libération, et le stockage des produits médicaux, ainsi que les contrôles correspondants.

fournisseur. Personne ou entité exerçant l'activité de fourniture de produits et/ou de prestation de services.

gestion du risque qualité. Processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques pour la qualité des produits médicaux dans la chaîne d'approvisionnement.

importation. Fait d'introduire ou de faire introduire des marchandises dans un territoire douanier (territoire national, à l'exclusion de toute zone franche).

lot. Quantité définie de produit pharmaceutique ayant été obtenue en une seule opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

matières. Terme général servant à désigner les matières premières (PAP et excipients), réactifs, solvants, adjuvants de fabrication, intermédiaires, articles de conditionnement et matériaux d'étiquetage.

mesures correctives et préventives (CAPA). Système visant à mettre en œuvre des mesures correctives et préventives à partir des résultats de l'analyse des réclamations, des refus de produit, des non-conformités, des rappels, des écarts, des audits, des inspections réglementaires et des constatations et des tendances qui se dégagent du suivi de la performance des processus et de la qualité des produits.

mode opératoire normalisé (MON). Procédure écrite autorisée donnant des instructions pour effectuer des opérations qui ne sont pas nécessairement propres à un produit donné, mais de nature plus générale (par exemple, exploitation, maintenance et nettoyage des équipements, validation, nettoyage des locaux, contrôle de l'environnement, échantillonnage et inspection).

numéro de lot. Combinaison caractéristique de chiffres et/ou de lettres qui identifie de façon univoque un lot, par exemple, sur les étiquettes, les dossiers du lot et les certificats d'analyse correspondants.

pedigree. Dossier complet qui retrace la possession et les transactions relatives à un produit médical au fur et à mesure qu'il est distribué dans la chaîne d'approvisionnement.

premier périmé, premier sorti (FEFO – *first expiry/first out*). Méthode de distribution qui garantit que le stock ayant la date de péremption la plus proche est distribué et/ou utilisé avant qu'un article identique du stock dont la date de péremption est plus lointaine soit distribué et/ou utilisé.

principe actif pharmaceutique (PAP). Substance ou mélange de substances destiné à la fabrication d'une forme galénique et qui, utilisé de cette façon, devient un principe actif de cette forme galénique. Ces substances sont destinées à avoir une action pharmacologique ou tout autre effet direct sur le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à affecter la structure et le fonctionnement de l'organisme.

production. Ensemble des opérations impliquées dans la préparation d'un produit médical, depuis la réception des matières jusqu'à l'obtention du produit fini, en passant par la transformation, le conditionnement et le reconditionnement, l'étiquetage et le réétiquetage.

produit falsifié. Produit dont l'identité, la composition ou la source a été représentée de façon trompeuse, que ce soit délibérément ou frauduleusement. Cette représentation trompeuse, qu'elle soit délibérée ou frauduleuse, peut consister en la substitution, l'adulération ou la reproduction d'un produit autorisé ou en la fabrication d'un produit qui n'est pas un produit autorisé.

Le terme « identité » fait référence au nom, à l'étiquetage ou au conditionnement, ou aux documents qui établissent l'authenticité d'un produit autorisé. Le terme « composition » fait référence aux ingrédients ou aux composants du produit conformément aux spécifications applicables autorisées ou reconnues par l'autorité nationale de réglementation (ANR). Le terme « source » fait référence à l'identification, nom et adresse compris, du détenteur de l'autorisation de mise sur le marché, du fabricant, de l'importateur, de l'exportateur, du distributeur ou du détaillant, selon qu'il convient (7).

produit intermédiaire. Produit partiellement transformé qui doit subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit fini en vrac.

produit pharmaceutique. Tout produit destiné à l'usage humain, ou produit vétérinaire destiné à être administré à des animaux producteurs de denrées alimentaires, présenté sous sa forme galénique finale, qui est soumis à un contrôle du fait de la législation pharmaceutique de l'État exportateur ou de l'État importateur et qui englobe les produits pour lesquels une ordonnance est obligatoire, les produits qui peuvent être vendus aux patients sans ordonnance, les produits biologiques et les vaccins. Ce terme n'inclut pas, en revanche, les dispositifs médicaux.

produits de qualité inférieure. Les produits médicaux « de qualité inférieure » (également appelés « non conformes aux spécifications »), sont autorisés par les autorités nationales de réglementation, mais ne répondent pas aux spécifications, ou aux normes de qualité nationales ou internationales, ou dans certains cas, ni aux unes ni aux autres.

produits médicaux. Produits comprenant, sans s'y limiter, les produits pharmaceutiques finis, les dispositifs médicaux, y compris les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, et les vaccins.

quarantaine. Statut des produits médicaux isolés, physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération, leur rejet ou leur retraitement.

rappel de produit. Processus engagé pour retirer du marché ou sortir un produit pharmaceutique du circuit de distribution pharmaceutique en raison de l'existence de défauts dans le produit, de réclamations ou de plaintes relatives à des événements indésirables graves liés au produit et/ou de suspicion de falsification. La procédure de rappel peut être déclenchée par le fabricant, l'importateur, le grossiste, le distributeur ou un organisme responsable.

stockage. Conservation des produits médicaux jusqu'à leur lieu d'utilisation.

système qualité. Infrastructure appropriée, englobant la structure organisationnelle, les procédures, les processus et les ressources, ainsi que les mesures systématiques nécessaires pour avoir l'assurance suffisante qu'un produit (ou un service) satisfera à des exigences de qualité données.

systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation. Chauffage, ventilation et climatisation, également appelés systèmes de contrôle de l'environnement.

transit. Période pendant laquelle les produits médicaux sont en train d'être acheminés, convoyés ou transportés à travers, sur ou par un moyen de communication ou un itinéraire pour atteindre leur destination.

transitaire. Personne ou entité qui fournit, directement ou indirectement, tout service lié aux opérations de dédouanement et d'expédition de quelque manière que ce soit à toute autre personne ; ce terme inclut l'agent de consignation.

véhicules. Camions, camionnettes, autobus, minibus, voitures, remorques, aéronefs, wagons de train, bateaux et autres moyens utilisés pour acheminer des produits médicaux.

4. Principes généraux

- 4.1 Il doit y avoir une collaboration entre toutes les entités, notamment les pouvoirs publics, les agences douanières, les services chargés de l'application de la loi, les autorités de réglementation, les fabricants, les distributeurs et les entités responsables de la fourniture de produits médicaux aux patients, afin de garantir la qualité et l'innocuité des produits médicaux, d'empêcher l'exposition des patients à des produits de qualité inférieure ou falsifiés, et de garantir le maintien de l'intégrité de la chaîne de distribution.
- 4.2 Les principes des BPS et des BPD doivent être inclus dans la législation nationale et dans les lignes directrices relatives au stockage et à la distribution des produits médicaux dans un pays ou une région, selon le cas, pour servir à établir des normes minimales. Les principes des BPS et des BPD sont applicables aux produits suivants :
- produits médicaux qui progressent dans la chaîne de distribution, depuis leur envoi par le fabricant,
 - produits médicaux qui remontent la chaîne, par exemple suite à leur retour ou à leur rappel, et
 - dons de produits médicaux.

5. Gestion de la qualité

- 5.1 Les entités impliquées dans le stockage et la distribution de produits médicaux doivent disposer d'un système qualité complet, pleinement documenté et correctement mis en œuvre, qui intègre les BPS, les BPD, les principes de la gestion du risque qualité et la revue de direction.
- 5.2 La direction générale a la responsabilité finale de s'assurer qu'un système qualité efficace est mis en place, doté des ressources nécessaires, appliqué et respecté.
- 5.3 Le système qualité doit garantir que :
- les BPS et les BPD sont adoptées et mises en œuvre pour garantir que la qualité des produits médicaux est maintenue tout au long de leur durée de vie dans la chaîne d'approvisionnement ; et que les produits médicaux sont correctement acquis, stockés, distribués et livrés (en conformité avec la législation) aux bons destinataires (voir section 18.1),
 - les opérations sont clairement décrites dans des procédures écrites,
 - les responsabilités sont clairement définies dans les descriptions de poste,
 - tous les risques sont identifiés et des contrôles efficaces, nécessaires sont réalisés,
 - des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées,
 - il existe une procédure pour les auto-inspections et les audits qualité,
 - il existe un système de gestion du risque qualité,

- il existe des systèmes mis en place pour la gestion des retours, des réclamations et des rappels, et
 - il existe des systèmes pour gérer les changements, les écarts ainsi que les mesures correctives et préventives (couramment dénommées CAPA).
- 5.4 Il doit exister une politique de qualité écrite et approuvée décrivant les intentions et les exigences générales en matière de qualité. Cette politique pourra être présentée dans un manuel qualité.
- 5.5 Il doit y avoir une structure organisationnelle appropriée. Celle-ci sera reprise dans un organigramme approuvé. La responsabilité et l'autorité de chaque membre du personnel et les relations entre chacun d'eux seront clairement précisées.
- 5.6 Les rôles et les responsabilités doivent être clairement définis et compris par les personnes concernées, et spécifiés dans des descriptions de poste écrites.
- 5.7 Le système qualité doit comprendre des procédures, des processus et des ressources appropriés.

6. Gestion du risque qualité

- 6.1 Il doit exister un système d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen de tous les risques identifiés à toutes les étapes de la chaîne d'approvisionnement.
- 6.2 L'évaluation du risque doit se fonder sur les connaissances scientifiques et l'expérience et être étroitement liée, au final, à la protection du patient.
- 6.3 Des stratégies de contrôle appropriées doivent être élaborées et mises en œuvre pour faire face à tous les risques. L'efficacité des contrôles mis en œuvre doit être évaluée à intervalles périodiques.

7. Revue par la direction

- 7.1 Il doit exister un système de revue périodique par la direction. Cette revue doit inclure au minimum :
- la direction générale,
 - l'examen du système qualité et de son efficacité fondé sur des critères de mesure de la qualité et des indicateurs clés de performance,
 - l'identification des opportunités d'amélioration continue, et
 - le suivi des recommandations formulées à l'issue des revues de direction précédentes.
- 7.2 Les procès-verbaux et la documentation associée des réunions de revue de direction doivent être disponibles.

8. Réclamations

- 8.1 Il doit y avoir une procédure écrite pour le traitement des réclamations. En cas de réclamation relative à la qualité d'un produit médical ou à son emballage, le fabricant d'origine et/ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doivent être informés dans les plus brefs délais.

- 8.2 Toutes les réclamations doivent être enregistrées et faire l'objet d'une enquête approfondie. La cause profonde doit être recherchée, et les conséquences (par exemple sur d'autres lots ou produits) doivent être évaluées au regard des risques encourus. Des mesures CAPA appropriées doivent être prises.
- 8.3 Si nécessaire, les informations doivent être partagées avec l'ANR et une procédure de rappel de produit doit être lancée s'il y a lieu.
- 8.4 Une distinction doit être faite entre les réclamations relatives à un produit médical ou à son emballage et celles relatives à la distribution.
- 8.5 Les informations pertinentes, telles que les résultats de l'enquête sur la réclamation, doivent être communiquées aux entités concernées.
- 8.6 Les problèmes de qualité des produits médicaux, et les cas identifiés comme étant des produits de qualité inférieure ou falsifiés doivent être traités conformément aux procédures approuvées applicables. L'information doit être partagée avec le fabricant et les autorités nationales et/ou régionales de réglementation concernées, sans délai.

9. Marchandises retournées

- 9.1 Les produits médicaux retournés doivent être traités conformément aux procédures autorisées.
- 9.2 Tous les produits médicaux retournés doivent être mis en quarantaine dès leur réception. Le statut des produits doit être clair. Des précautions doivent être prises pour en empêcher l'accès et la distribution jusqu'à ce qu'une décision ait été prise quant à leur devenir. Les conditions particulières de stockage applicables aux produits médicaux doivent être maintenues jusqu'à ce que leur sort soit définitivement fixé.
- 9.3 Les produits médicaux retournés doivent être détruits, sauf si l'on a la certitude que leur qualité est satisfaisante, après les avoir soumis à une évaluation critique selon une procédure écrite et approuvée.
- 9.4 La nature du produit médical, ses exigences particulières en matière de stockage, son état et son historique, ainsi que le temps écoulé depuis sa mise en circulation, doivent être pris en compte dans cette évaluation. S'il subsiste le moindre doute sur la qualité du produit médical, il faut considérer que celui-ci n'est pas apte à être remis en distribution ou à être réutilisé. Toute mesure prise doit être convenablement consignée.
- 9.5 Lors du traitement des marchandises retournées, il conviendra de tenir compte au minimum des éléments suivants :
- la prise de décision concernant le sort des marchandises retournées doit suivre un processus fondé sur le risque, qui inclura, sans s'y limiter, la nature du produit, ses conditions de stockage, l'historique de sa situation, le temps qui s'est écoulé depuis sa distribution, ainsi que les modalités et les conditions de son transport pendant son retour,
 - les termes et conditions de l'accord contractuel entre les parties, et
 - l'examen des marchandises retournées, les décisions étant prises par des personnes dûment qualifiées, expérimentées et habilitées à cette fin.

- 9.6 Dans le cas où les produits sont refusés, il convient de suivre les procédures autorisées, y compris pour leur transport en toute sécurité.
- 9.7 La destruction des produits doit être réalisée en conformité avec les exigences internationales, nationales et locales en vigueur en matière d'élimination de ces produits, et dans le respect de l'environnement.
- 9.8 Des registres de tous les produits médicaux retournés, refusés et détruits doivent être conservés pendant une durée définie, conformément aux exigences nationales.

10. Rappels

- 10.1 Il doit exister une procédure écrite, conforme aux exigences nationales ou régionales, permettant un rappel efficace et rapide des produits médicaux.
- 10.2 L'efficacité de la procédure doit être vérifiée tous les ans et mise à jour si nécessaire.
- 10.3 Le fabricant d'origine et/ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ou toute autre partie contractante concernée, doivent être informés en cas de rappel.
- 10.4 Les informations sur un rappel doivent être communiquées à l'autorité nationale ou régionale de réglementation appropriée.
- 10.5 Tous les produits rappelés doivent être conservés en lieu sûr, entreposés séparément, transportés et stockés dans des conditions appropriées. Ces produits doivent être clairement étiquetés comme étant des produits rappelés. Les conditions particulières de stockage applicables à un produit doivent être maintenues, dans la mesure du possible.
- 10.6 Tous les clients et les autorités compétentes de tous les pays auxquels un produit médical donné a pu avoir été distribué doivent être informés rapidement du rappel du produit.
- 10.7 Tous les registres, y compris les registres de distribution, doivent être facilement accessibles à la ou aux personnes désignées responsables des rappels. Ces registres doivent contenir des informations suffisantes sur les produits fournis aux clients (par exemple, nom, adresse, coordonnées, numéros de lot, quantités et caractéristiques de sécurité – y compris les produits exportés).
- 10.8 Le déroulement d'un processus de rappel doit être enregistré et un rapport final émis, qui comprend un rapprochement entre les quantités de produits médicaux livrées et celles récupérées.

11. Auto-inspections

- 11.1 Le système qualité doit inclure des auto-inspections. Celles-ci doivent être menées afin de contrôler la mise en œuvre, le respect et l'efficacité des modes opératoires normalisés, ainsi que le respect des règlements, des BPS, des BPD, et des autres lignes directrices appropriées.
- 11.2 Les auto-inspections doivent être menées périodiquement, selon un calendrier annuel.
- 11.3 L'équipe chargée de l'inspection doit être impartiale et ses membres doivent avoir les connaissances et l'expérience appropriées.

- 11.4 Les résultats de toutes les auto-inspections doivent être enregistrés. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant l'inspection et être transmis à la direction et aux personnels concernés.
- 11.5 Les mesures correctives et préventives (CAPA) nécessaires devront être prises et leur efficacité examinée dans un laps de temps défini.

12. Locaux

Généralités

- 12.1 Les locaux doivent être situés, conçus, construits et entretenus de manière à permettre la réalisation des opérations appropriées telles que la réception, le stockage, le prélèvement, l'emballage et l'expédition des produits médicaux.
- 12.2 L'espace, l'éclairage et la ventilation doivent être suffisants pour assurer le respect des conditions requises de séparation, de stockage et de propreté.
- 12.3 Une sécurité suffisante doit être assurée et l'accès doit être contrôlé.
- 12.4 Des contrôles et une séparation appropriés doivent être prévus pour les produits nécessitant une manipulation ou des conditions de stockage spécifiques, tels que les matériaux radioactifs, les produits contenant des substances dangereuses et les produits devant être stockés dans des conditions de température et d'humidité relative contrôlées.
- 12.5 Si possible, les aires de réception et d'expédition seront séparées, afin d'éviter les mélanges de produits. Ces aires doivent protéger les produits contre les intempéries.
- 12.6 Les activités liées à la réception et à l'expédition doivent être effectuées conformément aux procédures autorisées. Les zones doivent être dotées des équipements adaptés aux opérations qui s'y déroulent.
- 12.7 Les locaux doivent rester propres. Le matériel et les produits de lavage et de nettoyage ne doivent pas devenir des sources possibles de contamination.
- 12.8 Les locaux doivent être protégés contre l'entrée d'oiseaux, de rongeurs, d'insectes et d'autres animaux. Un programme de lutte contre les rongeurs et les nuisibles doit être mis en place.
- 12.9 Les espaces toilettes, les salles de repos et les cantines ou cafétérias doivent être séparés des zones où les produits sont manipulés. Il devrait être interdit de manger, de boire et de fumer dans toutes les zones où des produits médicaux sont stockés ou manipulés.

Zone de réception

- 12.10 Pour chaque arrivage, la documentation qui l'accompagne doit faire l'objet de vérifications, afin de s'assurer que le bon produit est livré par le bon fournisseur. Elles peuvent porter, par exemple, sur le bon de commande, les conteneurs, la description sur l'étiquette, le numéro de lot, la date de péremption, le produit et la quantité.
- 12.11 La marchandise réceptionnée doit être examinée pour vérifier l'uniformité des conteneurs et, si nécessaire, elle doit être subdivisée en fonction du numéro de lot du fournisseur si l'envoi comprend plus d'un lot. Chaque lot doit être traité séparément.

- 12.12 Chaque marchandise réceptionnée doit être soigneusement inspectée pour déceler toute contamination, altération ou tout dommage éventuel. Dans une livraison, un nombre représentatif de conteneurs doit être prélevé et contrôlé selon une procédure écrite. Tout conteneur suspect ou, si nécessaire, la totalité de la livraison, doit être mis en quarantaine en vue d'une enquête plus approfondie.
- 12.13 Les zones de réception doivent avoir une taille suffisante pour permettre le nettoyage des produits médicaux à réception.
- 12.14 Lorsque cela s'avère nécessaire, il faut procéder à un prélèvement de produits médicaux, cette opération étant effectuée par un personnel dûment formé et qualifié dans le strict respect des plans d'échantillonnage écrits et des instructions d'échantillonnage. Les conteneurs dans lesquels un prélèvement a été fait doivent être étiquetés en conséquence.
- 12.15 Une fois le prélèvement effectué, les marchandises doivent être soumises à une quarantaine. La séparation physique des lots doit être maintenue pendant la quarantaine et tout stockage ultérieur.
- 12.16 Les matières et produits ayant besoin d'être transportés et stockés dans des conditions contrôlées de température et d'humidité relative, selon le cas, doivent être traités en priorité. Les données relatives à la température de transport, le cas échéant, doivent être examinées dès la réception, afin de s'assurer que les conditions requises ont été maintenues. Le cas échéant, les matières et produits sous chaîne du froid doivent être manipulés conformément aux conditions approuvées par l'autorité, ou selon les recommandations du fabricant, selon le cas.
- 12.17 Les produits médicaux ne doivent pas être transférés dans le stock vendable avant d'avoir obtenu une autorisation de libération.
- 12.18 Des dispositions doivent être prises pour s'assurer que les produits médicaux refusés ne peuvent pas être utilisés. Ils doivent être mis à part et stockés dans des conditions sécurisées en attendant d'être détruits ou retournés au fournisseur.

Zones de stockage

- 12.19 Des précautions doivent être prises pour empêcher les personnes non autorisées de pénétrer dans les zones de stockage.
- 12.20 Les zones de stockage doivent avoir une capacité suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits médicaux.
- 12.21 Les zones de stockage doivent être conçues, construites, entretenues ou adaptées de manière appropriée. Elles doivent rester propres et être suffisamment spacieuses et éclairées.
- 12.22 Les zones de stockage doivent être maintenues dans des limites de température acceptables et spécifiées. Lorsque les étiquettes indiquent que des conditions de stockage particulières sont requises (par exemple, de température, d'humidité relative), ces dernières doivent être assurées, contrôlées, surveillées et enregistrées.
- 12.23 Les matières et les produits médicaux ne doivent pas être entreposés à même le sol, doivent rester loin des murs et des plafonds, doivent être protégés de la lumière directe du soleil et

être espacés de façon à permettre la ventilation, le nettoyage et l'inspection. Il convient d'utiliser des palettes appropriées et de les maintenir propres et en bon état.

- 12.24 Un programme de désinfection écrit doit être disponible, et doit indiquer la fréquence de nettoyage et les méthodes de nettoyage à employer pour les locaux et les zones de stockage.
- 12.25 Il doit y avoir des procédures appropriées pour le nettoyage de tout déversement, afin d'éliminer complètement tout risque de contamination.
- 12.26 Lorsque les bonnes conditions de conservation sont obtenues par un stockage dans des zones séparées, ces zones doivent être clairement délimitées et leur accès restreint au personnel autorisé. Tout système remplaçant cette quarantaine physique et l'étiquetage ou la démarcation doit apporter une sécurité équivalente. Par exemple, des systèmes informatisés peuvent être utilisés, à condition que la sécurité d'accès qu'ils démontrent ait fait l'objet d'une validation (8).
- 12.27 Les prélèvements des échantillons doivent se faire dans des conditions contrôlées et être conduits de façon à éviter tout risque de contamination ou de contamination croisée. Chaque opération de prélèvement sera suivie des opérations de nettoyage adéquates.
- 12.28 Certaines matières et certains produits, tels que les matières hautement actives et radioactives, les stupéfiants et autres matières et produits dangereux, sensibles et/ou toxiques, ainsi que les substances présentant des risques particuliers d'utilisation abusive, d'incendie ou d'explosion (par exemple, les liquides et solides combustibles et les gaz sous pression), doivent être stockés dans une zone réservée à cet effet qui est soumise à des mesures de sûreté et de sécurité supplémentaires appropriées, conformément à la législation nationale.
- 12.29 Les matières et les produits médicaux doivent être manipulés et stockés de manière à éviter la contamination, les mélanges et la contamination croisée.
- 12.30 Les matières et les produits médicaux doivent être stockés dans des conditions qui garantissent le maintien de leur qualité. La rotation des stocks doit se faire de manière appropriée, suivant le principe « premier périmé/premier sorti » (FEFO).
- 12.31 Les produits médicaux stupéfiants doivent être stockés en conformité avec les dispositions des conventions internationales, des législations nationales et des réglementations en vigueur sur les stupéfiants.
- 12.32 Les articles cassés ou endommagés doivent être retirés du stock utilisable et entreposés séparément.
- 12.33 Il doit y avoir une procédure écrite de lutte contre l'incendie, couvrant la prévention des incendies, la détection des incendies et les exercices d'alerte incendie. Le matériel de détection et de lutte contre l'incendie doit être disponible, et il faut vérifier régulièrement son bon état de marche.

Conditions de stockage

- 12.34 Les conditions de stockage des produits médicaux doivent se trouver en conformité avec les instructions de conservation mentionnées sur leur étiquetage et avec les informations fournies par le fabricant.

- 12.35 Les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation doivent être conçus, installés, qualifiés et entretenus de manière appropriée, afin de garantir le respect des conditions de stockage requises (9).
- 12.36 Des études de cartographie de la température, et de l'humidité relative le cas échéant, doivent être réalisées, par exemple dans les zones de stockage, les réfrigérateurs et les congélateurs (10).
- 12.37 La température et l'humidité relative, selon le cas, doivent être contrôlées et relevées à intervalles réguliers. Les données doivent être enregistrées et les enregistrements doivent être régulièrement examinés. Le matériel utilisé pour la surveillance doit être étalonné et être adapté à l'usage auquel il est destiné. Tous les enregistrements en rapport avec la cartographie et la surveillance doivent être conservés pendant une durée appropriée et conformément aux exigences de la législation nationale.

Note : voir l'annexe 1 concernant les conditions de stockage recommandées.

13. Contrôle et rotation des stocks

- 13.1 Des registres des niveaux de stock pour tous les produits médicaux en magasin doivent être tenus, sur papier ou sous forme électronique. Ces registres doivent être mis à jour après chaque opération (par exemple, entrées, sorties, pertes, ajustements). Ces registres doivent être conservés pendant une durée appropriée et conformément aux exigences de la législation nationale. Un rapprochement périodique des stocks doit être effectué à intervalles déterminés, en comparant le stock réel et le stock enregistré.
- 13.2 La cause profonde des écarts de stock doit être identifiée et des mesures correctives et préventives (CAPA) appropriées prises afin d'éviter que ces écarts se reproduisent.
- 13.3 La réception de conteneurs endommagés, lorsque cela se produit, est un problème qui doit être porté à l'attention de la personne responsable de la qualité. Toute action entreprise doit être documentée. (Ces conteneurs ne doivent pas être commercialisés à moins qu'il ait été démontré que la qualité des produits médicaux n'est pas affectée).
- 13.4 Tout le stock doit être passé en revue à intervalles réguliers, afin de repérer les articles dont la date de contre-essai ou de péremption est proche. Des mesures appropriées doivent être prises, comme le retrait de ces articles du stock utilisable.

14. Équipements

- 14.1 Les équipements, y compris les systèmes informatisés, doivent être adaptés à l'usage auquel ils sont destinés. Tous les équipements doivent être conçus, situés, installés, qualifiés et entretenus de manière appropriée.
- 14.2 Les systèmes informatisés doivent être capables de produire les données et les résultats souhaités.
- 14.3 En cas de recours au commerce électronique (e-commerce), c'est-à-dire à des moyens électroniques pour une étape ou une autre, il faut que des procédures définies et des systèmes adéquats soient en place pour garantir la traçabilité et la confiance dans la chaîne d'approvisionnement et les produits concernés.

- 14.4 Les transactions électroniques (y compris celles effectuées via Internet) relatives à la distribution de produits médicaux ne doivent être effectuées que par des personnes habilitées à cette fin, disposant d'accès et de privilèges définis et autorisés.
- 14.5 Si l'on fait appel à des systèmes de bonnes pratiques (BPx), il faut que ces derniers répondent aux exigences de l'OMS ou aux autres lignes directrices appropriées relatives aux systèmes informatisés (8, 11).

15. Qualification et validation

- 15.1 Le champ d'application et l'étendue de la qualification, et de la validation le cas échéant, doivent être déterminés en utilisant les principes documentés de la gestion des risques.
- 15.2 Les locaux, les utilités, les équipements et les instruments, les processus et les procédures doivent être pris en compte.
- 15.3 La qualification et la validation doivent être effectuées conformément à des procédures et à des protocoles approuvés. Les résultats et l'issue de la qualification et de la validation doivent être consignés dans des rapports. Les écarts doivent être analysés, et le processus de qualification et de validation doit être mené à bonne fin, et approuvé.

16. Personnel

- 16.1 Il faut disposer d'un personnel en nombre suffisant.
- 16.2 Le personnel doit avoir les compétences appropriées, ainsi que l'expérience et la formation correspondant aux activités menées.
- 16.3 Une personne désignée au sein de l'organisation, possédant les qualifications et la formation appropriées, doit être investie de l'autorité nécessaire en lien avec ses responsabilités consistant notamment à veiller à ce qu'un système de gestion de la qualité soit appliqué et respecté. Cette personne doit de préférence être différente de celle responsable des opérations et doit s'assurer du respect des BPS et des BPD.
- 16.4. Le personnel doit disposer de l'autorité et des ressources nécessaires pour accomplir ses missions et pour mettre en place, développer et maintenir les systèmes qualité, ainsi que pour identifier et corriger les écarts par rapport aux procédures établies.
- 16.5 Des dispositions doivent être arrêtées pour garantir que la direction et le personnel ne sont pas soumis à des pressions commerciales, politiques, financières ou autres ou à des conflits d'intérêts qui pourraient avoir un effet négatif sur la qualité du service délivré ou sur l'intégrité des produits médicaux.
- 16.6 Des procédures de sécurité doivent être en place pour tout le personnel et les biens concernés, la protection de l'environnement et l'intégrité des produits.
- 16.7 Le personnel doit recevoir une formation initiale et continue conforme à un programme de formation écrit. La formation doit couvrir les exigences des BPS et des BPD (selon le cas), ainsi que la formation en milieu de travail. D'autres sujets doivent être inclus, tels que la sûreté des produits, l'identification des produits et la détection des produits falsifiés.

- 16.8 Le personnel qui travaille avec des produits dangereux (tels que les matières hautement actives, les matières radioactives, les stupéfiants et autres produits pharmaceutiques dangereux, sensibles à l'environnement et/ou toxiques, ainsi que les produits présentant des risques particuliers d'utilisation abusive, d'incendie ou d'explosion) doit recevoir une formation spécifique.
- 16.9 Le personnel doit être formé dans le domaine de l'hygiène et de la propreté personnelles, et doit observer des niveaux élevés en la matière.
- 16.10 Des enregistrements de toutes les formations, présences et évaluations doivent être conservés.
- 16.11 Les membres du personnel qui manipulent des produits doivent porter des vêtements adaptés aux activités qu'ils effectuent. Les membres du personnel qui manipulent des produits pharmaceutiques dangereux, notamment des produits contenant des matières hautement actives, toxiques, infectieuses ou sensibilisantes, doivent être équipés de vêtements de protection si nécessaire.
- 16.12 Des procédures adaptées traitant de l'hygiène du personnel, et correspondant aux activités à réaliser, doivent être établies et observées. Ces procédures doivent couvrir la santé, l'hygiène et l'habillement du personnel.
- 16.13 Les procédures et les conditions de travail des employés, y compris le personnel contractuel et le personnel temporaire, et les autres personnes ayant accès aux produits médicaux, doivent être établies et mises en œuvre pour minimiser le risque que ces produits en viennent à être détenus par des personnes ou entités non autorisées.
- 16.14 Des codes de pratique et des procédures doivent être en place pour prévenir, puis, si nécessaire, gérer les situations où des personnes intervenant dans le stockage et la distribution de produits médicaux sont soupçonnées d'être impliquées, ou reconnues impliquées, dans des activités liées au vol, à l'altération, au détournement ou à la falsification d'un produit, quel qu'il soit.

17. Documentation

- 17.1 La documentation comprend toutes les procédures, les enregistrements, les archives et les données, sous format papier ou électronique. Les documents doivent être conçus, rédigés, examinés, autorisés, distribués et conservés de manière appropriée. Les documents doivent être facilement disponibles et accessibles.
- 17.2 Des procédures écrites doivent être respectées pour la préparation, la révision, l'approbation, l'utilisation et le contrôle de tous les documents relatifs aux politiques et aux activités relevant du stockage et de la distribution des produits médicaux.
- 17.3 Les documents doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à compléter, à réviser, et à vérifier. Le titre, la portée, l'objectif et le but de chaque document doivent être clairement indiqués.

- 17.4 Tous les documents doivent être rédigés, signés et datés comme il se doit par la ou les personnes habilitées et ne doivent pas être modifiés sans l'autorisation nécessaire.
- 17.5 La documentation doit être préparée et conservée conformément à la législation nationale et aux principes des bonnes pratiques documentaires (11).
- 17.6 Les enregistrements doivent être précis, lisibles, traçables, attribuables et sans ambiguïté. Les données électroniques doivent être sauvegardées conformément aux procédures écrites. Des enregistrements doivent être conservés pour la sauvegarde et la restauration des données.
- 17.7 Les procédures de gestion des documents pour leur identification, leur collecte, leur indexation, leur recherche, leur conservation, leur mise à jour, leur élimination et leur accès doivent être respectées.
- 17.8 Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Quand un document a été révisé, un système doit être prévu pour que l'utilisation par inadvertance de la version précédente ne soit pas possible.
- 17.9 Tous les enregistrements doivent être stockés et conservés à l'aide de moyens qui empêchent tout accès non autorisé, toute modification, tout dommage, toute détérioration et/ou toute perte de la documentation pendant tout le cycle de vie de l'enregistrement. Les enregistrements doivent être facilement accessibles.
- 17.10 Des enregistrements complets doivent être conservés pour toutes les transactions de réception, de stockage, de sortie et de distribution. Ces enregistrements comprendront, par exemple, les éléments suivants :
- la date (par exemple, réception ou expédition, selon le cas),
 - le nom et la description du produit,
 - la quantité reçue, ou fournie,
 - le nom et l'adresse du fournisseur et du client,
 - le(s) numéro(s) de lot,
 - la date de péremption,
 - les qualités du fournisseur,
 - la qualification des fournisseurs, et
 - la qualification des clients.
- 17.11 Tous les conteneurs doivent être clairement étiquetés, avec au minimum la dénomination du produit médical, le numéro de lot, la date de péremption ou la date de contre-essai, et les conditions de stockage spécifiées.

18. Activités et opérations

- 18.1 Toutes les activités et opérations doivent être menées conformément à la législation nationale, aux BPS, aux BPD et aux lignes directrices associées.
- 18.2 Le stockage et la distribution des produits médicaux doivent être effectués par des personnes habilitées à le faire, conformément à la législation nationale.
- 18.3 Les activités et les opérations doivent être effectuées en respectant des procédures documentées.

- 18.4 Les systèmes et opérations de stockage et de retrait automatisés doivent être conformes aux directives actuelles des BPS, des BPD et des BPx, ainsi qu'aux recommandations figurant dans ces lignes directrices.

Réception

- 18.5 Les produits médicaux doivent être achetés auprès de fournisseurs dûment autorisés.
- 18.6 Au moment de la réception, les produits livrés doivent être examinés afin de vérifier qu'ils ne sont pas endommagés, que les scellés sont intacts, qu'il n'y a pas de signes d'altération, qu'ils sont étiquetés, que la commande est complète et que d'autres éléments connexes sont présents (par exemple, la disponibilité d'un certificat d'analyse, le cas échéant).
- 18.7 Les conteneurs et les arrivages qui ne répondent pas aux critères d'acceptation au moment de la réception doivent être étiquetés, conservés séparément et faire l'objet d'une enquête. Cette démarche s'applique aussi aux produits soupçonnés d'être falsifiés.

Stockage

- 18.8 Les produits médicaux nécessitant des conditions de stockage particulières ou un accès contrôlé (par exemple, les stupéfiants) doivent être traités sans délai et stockés conformément à leurs exigences spécifiques.
- 18.9 Des contrôles appropriés doivent être mis en place pour éviter la contamination et/ou les mélanges pendant le stockage.
- 18.10 Des contrôles et des procédures doivent être mis en place pour prévenir et traiter les déversements accidentels et la casse.

Reconditionnement et réétiquetage

- 18.11 Le reconditionnement et le réétiquetage des matières et des produits ne sont pas recommandés. Lorsqu'il y a reconditionnement et réétiquetage, ces activités ne doivent être réalisées que par des entités dûment autorisées à le faire et en conformité avec les exigences nationales, régionales et internationales applicables, et conformément aux BPF.
- 18.12 Il doit exister des procédures pour l'élimination contrôlée des emballages d'origine, afin d'empêcher leur réutilisation.

Distribution et transport

- 18.13 Les produits médicaux doivent être transportés conformément aux conditions mentionnées sur les étiquettes et décrites par le fabricant. Le risque de compromettre la qualité du produit médical pendant le transport et la distribution doit être éliminé, ou réduit à un niveau acceptable.
- 18.14 L'identité du produit, du lot et du conteneur doit être maintenue à tout instant.
- 18.15 Toutes les étiquettes doivent rester lisibles.
- 18.16 Les enregistrements relatifs à la distribution doivent contenir assez d'informations pour permettre un rappel en cas de besoin.

- 18.17 Les conducteurs des véhicules doivent être identifiés et présenter les documents appropriés pour démontrer qu'ils sont autorisés à transporter des produits médicaux.
- 18.18 Les véhicules doivent être adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, être suffisamment spacieux, et être équipés de manière adéquate pour protéger les produits médicaux.
- 18.19 La conception et l'utilisation des véhicules et des équipements doivent tendre à minimiser le risque d'erreurs et à permettre un nettoyage et/ou un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, le dépôt de poussières ou de saletés et/ou toute atteinte à la qualité des produits.
- 18.20 Sous réserve de faisabilité, il faut envisager d'intégrer dans les véhicules des technologies telles que des dispositifs électroniques de suivi utilisant le géopositionnement par satellite (GPS) et des boutons d'arrêt du moteur, qui renforceraient la sécurité et la traçabilité des véhicules transportant les produits.
- 18.21 Dans la mesure du possible, il faut utiliser pour les produits médicaux des véhicules et des équipements dédiés. Si tel n'est pas le cas, des procédures doivent être en place pour garantir que la qualité des produits ne sera pas compromise. Les véhicules et équipements défectueux ne doivent pas être utilisés. Ils doivent être identifiés comme tels ou retirés du service.
- 18.22 Des procédures doivent être mises en place pour l'utilisation et l'entretien de tous les véhicules et équipements.
- 18.23 Les équipements et produits utilisés pour le nettoyage des véhicules ne doivent pas constituer une source de contamination ou avoir un effet négatif sur la qualité des produits médicaux.
- 18.24 Les véhicules utilisés pour le transport des produits médicaux doivent être qualifiés, le cas échéant, pour attester de leur capacité à maintenir les conditions de transport requises. Un programme de maintenance doit être prévu pour le système de refroidissement/chauffage.
- 18.25. Des conditions environnementales appropriées doivent être maintenues, surveillées et enregistrées. Tous les enregistrements de surveillance doivent être conservés pendant une durée définie, telle que l'exige la législation nationale. Les enregistrements des données de surveillance doivent être disponibles à des fins d'inspection par l'organisme de réglementation ou tout autre organisme de surveillance.
- 18.26 Les instruments utilisés pour contrôler les conditions, par exemple la température et l'humidité, à l'intérieur des véhicules et des conteneurs doivent être étalonnés à intervalles réguliers.
- 18.26 Les produits refusés, rappelés ou retournés, ainsi que ceux soupçonnés d'être falsifiés, doivent être emballés de manière sûre, clairement étiquetés et accompagnés de la documentation appropriée.
- 18.27 Des mesures doivent être mises en place pour empêcher les personnes non autorisées de pénétrer dans les véhicules et/ou d'altérer les véhicules ou les équipements, ainsi que pour empêcher le vol ou le détournement de ceux-ci.
- 18.28 Les conteneurs d'expédition ne doivent avoir aucune incidence négative sur la qualité des produits médicaux et doivent offrir une protection adéquate aux matières et à ces produits.

Des étiquettes doivent être apposées sur les conteneurs et doivent indiquer, par exemple, les conditions de manutention et de stockage, les précautions à prendre, le contenu et la provenance, ainsi que les symboles de sécurité, le cas échéant.

- 18.29 Une attention particulière doit être portée à l'utilisation de la glace carbonique et de l'azote liquide dans les conteneurs d'expédition, en raison des problèmes de sécurité qu'ils soulèvent et de leurs effets négatifs possibles sur la qualité des produits médicaux.
- 18.30 Des procédures écrites doivent être disponibles pour la manipulation des conteneurs d'expédition endommagés et/ou cassés. Il faut faire particulièrement attention à ceux qui contiennent des produits potentiellement toxiques et dangereux.

Expédition

- 18.31 Des procédures documentées et détaillées pour l'expédition des produits doivent être établies.
- 18.32 Les produits médicaux ne doivent être vendus et/ou distribués qu'à des personnes ou entités autorisées à acquérir ces produits conformément à la législation nationale applicable et à l'autorisation de mise sur le marché. Une preuve écrite de cette autorisation, ou un permis d'importation ou équivalent en l'absence d'autorisation de mise sur le marché, doivent impérativement être obtenus avant la distribution des produits à ces personnes ou entités.
- 18.33 L'expédition et le transport ne doivent être entrepris qu'après la réception d'une commande valide, qui doit être documentée.
- 18.34 Des registres d'expédition des produits doivent être préparés et comprendre les informations suivantes, mais sans s'y limiter :
- la date d'expédition,
 - les nom et adresse complets de l'entreprise (pas d'acronymes), le type d'entité responsable du transport, le numéro de téléphone, les noms des contacts,
 - le statut du destinataire (p. ex., pharmacie d'officine, hôpital, ou clinique communautaire),
 - une description des produits expédiés, comprenant, par exemple, le nom, la forme galénique et la concentration/le dosage (le cas échéant),
 - la quantité de produits, à savoir le nombre de conteneurs et la quantité par conteneur (le cas échéant),
 - les conditions de transport et de stockage applicables,
 - un numéro unique permettant d'identifier le bon de livraison, et
 - le numéro de lot attribué et la date de péremption (si cela n'est pas possible à l'expédition, ces informations doivent au moins être enregistrées lors de la réception, pour faciliter la traçabilité).
- 18.35 Les registres d'expédition doivent contenir assez d'informations pour permettre d'assurer la traçabilité du produit. Ces registres doivent faciliter le rappel d'un lot de produit, si nécessaire, et permettre d'enquêter sur les produits falsifiés ou potentiellement falsifiés. En outre, le numéro de lot attribué et la date de péremption des produits doivent être enregistrés au point de réception, afin de faciliter la traçabilité.
- 18.36 Les véhicules et les conteneurs doivent être chargés avec précaution et systématiquement selon le principe du « dernier chargé, premier livré » (LIFO, *last-in/first-out*), pour gagner du

temps au déchargement, prévenir les dommages matériels et réduire les risques en matière de sécurité. Des précautions supplémentaires doivent être prises lors du chargement et du déchargement des cartons, pour éviter les dommages.

- 18.37 Les produits médicaux ne doivent pas être livrés ni reçus après leur date de péremption, ou à une date trop proche de la date de péremption au point que celle-ci risque d'être atteinte avant que les produits puissent être utilisés par le consommateur (12).
- 18.38 Les produits médicaux et les conteneurs d'expédition doivent être sécurisés de façon à empêcher tout accès non autorisé ou à pouvoir apporter la preuve d'un accès non autorisé. Les véhicules et les opérateurs doivent bénéficier de mesures de sûreté supplémentaires si nécessaire, pour empêcher les vols et autres détournements de produits pendant le transport.
- 18.39 Les produits médicaux doivent être stockés et transportés conformément à des procédures établies permettant de garantir que :
- l'identité du produit n'est pas perdue,
 - le produit n'est pas contaminé par d'autres produits, et n'est pas lui-même contaminant,
 - les précautions adéquates sont prises contre les fuites et les déversements, la casse, les détournements et le vol, et
 - les conditions environnementales appropriées sont maintenues, par exemple, le recours à la chaîne du froid pour les produits thermolabiles.
- 18.40 Des procédures écrites doivent être mises en place pour enquêter et traiter tout manquement aux exigences de stockage, par exemple des écarts de température. Si un tel écart a été constaté pendant le transport, par la personne ou l'entité responsable du transport, il doit être signalé au fournisseur, au distributeur et au destinataire. En cas d'écart détecté par le destinataire, celui-ci doit le signaler au distributeur.
- 18.41 Le transport de produits contenant des substances dangereuses ou des stupéfiants et autres substances entraînant une dépendance doit être effectué dans des conteneurs et des véhicules sûrs, conçus de manière appropriée et sécurisés. De plus, les dispositions des accords internationaux et de la législation nationale applicables doivent être respectées.
- 18.42 Les déversements doivent être nettoyés dès que possible, afin d'éviter toute possibilité de contamination, de contamination croisée et d'exposition à des dangers. Des procédures écrites doivent être mises en place pour le traitement de tels événements.
- 18.43 Les dommages causés aux conteneurs et tout autre événement ou problème survenant pendant le transit doivent impérativement être consignés et signalés au service concerné ou à l'entité ou à l'autorité compétente et faire l'objet d'une enquête.
- 18.44 Les produits en transit doivent être accompagnés de la documentation appropriée.

19. Activités externalisées

- 19.1 Toute activité relative au stockage et à la distribution d'un produit médical qui est déléguée à une autre personne ou entité doit être réalisée par les parties dûment autorisées, en conformité avec la législation nationale et les termes d'un contrat écrit.

- 19.2 Un contrat écrit doit être conclu entre les entités. Le contrat doit définir les responsabilités de chaque entité (donneur d'ordre et sous-traitant) et couvrir au moins les aspects suivants :
- la conformité aux présentes lignes directrices et aux principes des BPS et BPD,
 - les responsabilités de toutes les entités en ce qui concerne les mesures destinées à éviter l'entrée de produits de qualité inférieure et falsifiés dans la chaîne de distribution,
 - la formation du personnel,
 - les conditions de sous-traitance soumises à l'approbation écrite du donneur d'ordre, et
 - les audits périodiques.
- 19.3 Le donneur d'ordre doit évaluer le sous-traitant avant de conclure le contrat, par exemple en effectuant des audits sur place, en examinant la documentation et le statut de la licence d'exploitation.
- 19.4 Le donneur d'ordre doit procurer au sous-traitant toutes les informations importantes concernant les matières et produits médicaux.
- 19.5 Le sous-traitant doit disposer de ressources adéquates nécessaires (p. ex. locaux, équipements, personnel, connaissances, expérience et véhicules, selon le cas) pour effectuer le travail confié
- 19.6 Le sous-traitant doit s'abstenir de toute activité susceptible d'avoir une incidence négative sur les matières ou produits manipulés.

20. Produits de qualité inférieure et falsifiés

- 20.1 Le système qualité doit comprendre des procédures permettant d'identifier et de traiter les produits médicaux soupçonnés d'être de qualité inférieure et/ou falsifiés.
- 20.2 Lorsque de tels produits médicaux sont identifiés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le fabricant et les organismes de réglementation nationaux, régionaux et internationaux appropriés (selon le cas), ainsi que les autres autorités compétentes concernées, doivent être informés.
- 20.3 Ces produits doivent être stockés dans une zone à part et sécurisée, et doivent être clairement identifiés pour éviter toute distribution ou vente ultérieure. L'accès doit être contrôlé.
- 20.4 Des registres reflétant les investigations menées et les mesures prises, telles que l'élimination du produit, doivent être tenus. Les produits falsifiés ne doivent pas être remis sur le marché.

21. Inspection des installations de stockage et de distribution

- 21.1 Les installations de stockage et de distribution doivent être inspectées par des inspecteurs autorisés par la législation nationale. Ces inspections doivent être effectuées à des intervalles déterminés et périodiques.
- 21.2 Les inspecteurs doivent posséder les qualifications académiques, les connaissances et l'expérience appropriées (13).

- 21.3 Une inspection doit normalement être menée par une équipe d'inspecteurs.
- 21.4 Les inspecteurs doivent évaluer la conformité à la législation nationale, aux BPS, aux BPD et aux lignes directrices connexes (BPx), le cas échéant.
- 21.5 Les inspections doivent porter sur les locaux, l'équipement, le personnel, les activités, le système qualité, la qualification et la validation et d'autres aspects connexes, tels qu'ils figurent dans le présent guide.
- 21.6 Un rapport d'inspection doit être préparé et communiqué à l'entité inspectée dans un délai donné à compter du dernier jour de l'inspection. Les observations peuvent être classées en fonction de l'évaluation des risques.
- 21.7 Les CAPA mises en place pour répondre aux observations répertoriées comme des non-conformités dans le rapport d'inspection, par rapport à la législation et aux directives nationales, doivent être présentées aux inspecteurs pour examen dans les délais convenus, tels qu'indiqués par les inspecteurs.
- 21.8 Les inspections doivent se clôturer par une conclusion après l'examen des CAPA.

Références bibliographiques

1. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986; <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/trs986annex2.pdf> accessed 5 December 2019).
2. ISO 13485:2016(fr). Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires (<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:13485:ed-3:v1:fr>, consulté le 5 décembre 2019).
3. Guide to good storage practices for pharmaceuticals. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2003: Annex 9 (WHO Technical Report Series, No. 908; https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_908, accessed 5 December 2019).
4. WHO good distribution practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2010: Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 957; https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/GDP_TRS957Annex5.pdf, accessed 5 December 2019).
5. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2011: Annex 8 (WHO Technical Report Series, No. 961; <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs961-annex8-fipwhoguidelinesgoodpharmacypractice.pdf>, accessed 5 December 2019).
6. Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fiftieth report. Geneva: World Health Organization; 2016: Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 996; <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22403en/s22403en.pdf>, accessed 5 December 2019).
7. Dispositif des États Membres concernant les produits médicaux de qualité inférieure/faux/faussement étiquetés/falsifiés/contrefaits. Rapport du Directeur-General.

- Dans : Soixante-Dixième Assemblée mondiale de la Santé, Genève, 22–31 mai 2017. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017 (A70/23 ; http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_23-fr.pdf, consulté le 6 décembre 2019).
8. Good manufacturing practices: guidelines on validation. Appendix 5. Validation of computerized systems. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report. Geneva: World Health Organization; 2019: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 1019; <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs1019-annex3-gmp-validation.pdf>, accessed 29 January 2020).
 9. Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products. Part 2: Interpretation of *Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products*. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report. Geneva: World Health Organization; 2019: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 1019; <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs1010-annex8-who-gmp-heating-ventilation-airconditioning-part2.pdf>, accessed 5 December 2019).
 10. Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2011: Annex 9 (WHO Technical Report Series, No. 961; <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs961-annex9-modelguidanceforstoragetransport.pdf>, accessed 5 December 2019).
 11. Guidance on good data and record management practices. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fiftieth report. Geneva: World Health Organization; 2016: Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 996; https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex05.pdf, accessed 5 December 2019). Une version française de ce guide de bonnes pratiques de gestion des données et des enregistrements est disponible à l'adresse : <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs966-annex05-fr-who-record-management-practices.pdf>
 12. Policy on remaining shelf life of medical products. Geneva: World Health Organization; 2019 (working document QAS/19.788; https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS19_788_Rev1_Remaining_Shelf_Life_of_Medical_Products.pdf, accessed 5 December 2019). Final document available at : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330872>
 13. Quality systems requirements for national inspectorates. Geneva: World Health Organization; 2019 (working document QAS/19.811/Rev.1; https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/qas19_811_quality_systems_requirements_for_pharmaceutical_inspectorates.pdf?ua=1, accessed 5 December 2019 ; 2020 version available at : <https://www.who.int/publications/m/item/trs-1025-annex-5-qms-national-inspectorates>).

Lectures complémentaires

- WHO guidelines on quality risk management. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 981; <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs981-annex2-who-quality-risk-management.pdf>, accessed 5 December 2019).

- Ligne directrice tripartite de l'ICH. Gestion des risques liés à la qualité Q9. Genève : Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain ; 2005 (https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf, consulté le 5 décembre 2019 ; version française disponible à cette adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-2.html>).
- ISO 31000:2018(fr). Management du risque – Lignes directrices (<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:fr>, consulté le 5 décembre 2019).
- ISO 14971:2019(fr). Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux (<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14971:ed-3:v1:fr>, consulté le 5 décembre 2019).
- WHO guidance on testing of “suspect” falsified medicines. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-second report. Geneva: World Health Organization; 2018: Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 1010; <https://www.who.int/publications/m/item/who-guidance-on-testing-of-suspect-falsified-medicines---trs-1010---annex-5>, accessed 5 December 2019).
- Guidelines on import procedures for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report. Geneva: World Health Organization; 2019: Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 1019; https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_1019, accessed 29 January 2020).
- Good practices of national regulatory authorities in implementing the collaborative registration procedures for medical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report. Geneva: World Health Organization; 2019: Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 1019; <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1019-annex6.pdf>, accessed 29 January 2020).
- Guidelines for medicine donations, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241501989>, accessed 5 December 2019).
- Principes directeurs pour l'élimination sans risques des produits pharmaceutiques non utilisés pendant et après les situations d'urgence. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 1999 (WHO/EDM/PAR/99.2 ; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66587>, consulté le 5 décembre 2019).
- Système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement. Dans : Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques : quarante-huitième rapport. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 : Annexe 3 (Série de Rapports techniques de l'OMS, N° 986 ; <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs986-annex3-système-modèle-d-assurance-de-la-qualité-de-l-oms-pour-les-agences-d-approvisionnement.pdf>, consulté le 5 décembre 2019).
- Good manufacturing practices: guidelines on validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report. Geneva: World Health Organization; 2019: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 1019; <https://www.who.int/publications/m/item/trs-1019---annex-3-good-manufacturing-practices-guidelines-on-validation>, accessed 29 January 2020).
- Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/Vaccines_Shipping_Guidelines082019.pdf?ua=1, accessed 5 December 2019).

Appendice 1. Conditions de stockage recommandées

Note : Des conditions appropriées doivent être prévues pour les produits médicaux pendant le stockage et la distribution. Les conditions doivent être maintenues telles qu'indiquées sur leurs étiquettes (ou telles que décrites par les fabricants, le cas échéant) pendant le stockage et la distribution. Des termes tels que « conserver dans des conditions ambiantes » doivent être évités. Dans la mesure du possible, les fabricants doivent spécifier les limites réelles, par exemple « conserver en dessous de 25 °C ». Voir Tableau A7.1 ci-dessous.

Tableau A7.1. Limites recommandées pour les conditions de stockage décrites ^a

Description sur l'étiquette	Limites recommandées
Conserver à température ambiante contrôlée	15 à 25 °C
Conserver dans un endroit froid ou frais	8 à 15 °C
Conserver au réfrigérateur	5 ± 3 °C
Conserver au congélateur	-20 ± 5 °C
Conserver dans un congélateur ultra basse température	-70 ± 10 °C
Conserver dans un endroit sec	Pas plus de 60 % d'humidité relative
Protéger de l'humidité	Pas plus de 60 % d'humidité relative
Conserver dans des conditions ambiantes	Conserver dans des locaux bien ventilés, à des températures comprises entre 15 °C et 30 °C et à une humidité relative ne dépassant pas 60 %. Les odeurs extérieures, les autres signes de contamination et la lumière intense doivent être proscrits.
Protéger de la lumière	À maintenir dans les conteneurs d'origine du fabricant, opaques.
À l'état réfrigéré	5 ± 3 °C

^aCes limites sont des valeurs recommandées et sont basées sur les limites et les directives de la pharmacopée.