
	Monographie de préparation magistrale flucytosine suspension buvable 50 mg/mL Date de mise à jour : 30/6/2022	Service Pharmaceutique UPCM  FRI PHARM
--	---	---

REDACTION	VERIFICATION	VALIDATION & DIFFUSION
HCL Date : 17/06/2022	HCL Date : 17/06/2022	Relecture ANSM : 20/06/2022 Relecture CHU de Lille : 20/06/2022 Validation le : 30/06/2023 Diffusion ANSM

ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE ET REFERENTIELS REGLEMENTAIRES

- <https://www.edqm.eu/fr/guides-techniques>
- https://www.edqm.eu/sites/default/files/guide_technique_pour_l_elaboration_des_monographies_7eme_edition_2015.pdf
- https://www.edqm.eu/sites/default/files/radiopharma_fr_complet.pdf
- USP et Ph. Eur. en vigueur
- Bonnes Pratiques de Préparation, Afssaps, 2007
- Handbook of extemporaneous preparation, M. Jackson and A. Lowey, 2010
- Trissel's Stability of compounded formulations 6th edition, 2018, **Flucytosine, pp 248-250.**
- VandenBussche HL, Johnson CE, Yun J, Patel SA. Stability of flucytosine 50 mg/mL in extemporaneous oral liquid formulations. Am J Health-Syst Pharm ; 59: 1853-1855. 2002.

1. TITRE

■ SUSPENSION BUVABLE DE FLUCYTOSINE 50 mg/mL

2. DEFINITIONS

Matières premières à usage pharmaceutique : MPUP

Préparation magistrale : PM

Zone à atmosphère contrôlée : ZAC

Excipients complexes : mélange liquide d'excipients prêt à l'emploi pour la mise en suspension (EC).

Quantité suffisante pour : QSP

Suspension buvable de flucytosine : Ne contient pas moins de 90% et pas plus de 110% de la quantité attendue de flucytosine dans EC.

3. FORMULE ET DENOMINATION

■ MONOGRAPHIE DE LA FLUCYTOSINE

Ph. Eur. en vigueur: 01/2017:0766

USP en vigueur : « Flucytosine »

■ MONOGRAPHIE DE LA SUSPENSION BUVABLE DE FLUCYTOSINE

Ph. Eur. en vigueur: inexistante

USP en vigueur : « Flucytosine Compounded Oral Suspension ».

4. FABRICATION

■ MATIERES PREMIERES

Matières premières	N° CAS	N° Ph. Eur (version en vigueur)
Comprimés Flucytosine 500 mg	NA	NA
Excipients complexes	NA	NA

NA : non applicable.



■ FORMULATION PREFEREE

SUSPENSION BUVABLE DE FLUCYTOSINE 50 mg/mL (1,5 g - 30 mL)

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)	pour 30 mL
Ancotil® 500 mg (Excipients : Amidon de maïs, cellulose microcristalline, silice précipitée hydratée, povidone, stéarate de magnésium.)	3 comprimés
Ora-Blend® : Eau purifiée, saccharose, glycérol, sorbitol, cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose sodique, gomme xanthane, carraghénane, sulfate de calcium, phosphate trisodique, acide citrique, phosphate de sodium, diméthicone, méthylparabène, sorbate de potassium	QSP 30 mL
Osmolalité : 1665 mOsm/kg	

■ ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Articles	Référentiels
Flacons en verre type II ambrés*	Ph. Eur. En vigueur : 3.2 Récipients 01/2008 3.2.1 Récipients de verre pour usage pharmaceutique 01/2019
Bouchons vissant inviolables en polyéthylène haute densité et basse densité	Ph. Eur. en vigueur: 3.2.2 Récipients et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique 04/2015 :30202

*D'autres types de conditionnement sont possibles. ; e.g., flacons plastiques cf. *VandenBussche HL, Johnson CE, Yun J, Patel SA. Stability of flucytosine 50 mg/mL in extemporaneous oral liquid formulations. Am J Health-Syst Pharm ; 59: 1853-1855. 2002.*

■ PRODUCTION

Environnement proposé selon les étapes

Etapas	ZAC (Minimum requis)
PESEE DES MATIERES PREMIERES	Isolateur ou poste à flux d'air unidirectionnel ou équivalent dans environnement de classe D.
MELANGE DES MATIERES PREMIERES	
BOUCHAGE ET SERTISSAGE	

Protection du personnel

Catégorie 1B : GHS 08 (danger) ; H360 (Peut nuire à la fertilité ou au fœtus) ; P202 (ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité), P308 + P313 (en cas d'exposition prouvée ou suspectée : consulter un médecin).

Mode opératoire

Les différentes étapes de fabrication doivent être réalisées de préférence sur la même journée et sous isolateur à flux d'air unidirectionnel.

1. Broyer trois comprimés de flucytosine 500 mg à l'aide d'un mortier et d'un pilon dédiés à cette préparation jusqu'à obtention d'une poudre fine (<226 µm) sous poste à flux d'air unidirectionnel ou un isolateur dans une ZAC.
2. Transférer le mélange pulvérulent dans un contenant, de préférence à usage unique et stérile.
3. Ajuster le volume à 30 mL par ajout d'Ora-Blend® dans un contenant, de préférence à usage unique et stérile.
4. Disperser le mélange pulvérulent de flucytosine dans l'Ora-Blend® à l'aide d'un outil de dispersion e.g., homogénéisateurs rotor/stator jusqu'à obtention d'un mélange homogène.
5. Conditionner la suspension obtenue dans un flacon en verre type II ambré puis boucher le flacon à l'aide d'un bouchon vissant inviolable.





5. CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

Aspect de la suspension : Suspension homogène de couleur blanchâtre.

6. CONSERVATION

La suspension buvable de flucytosine (préparation terminée) est stockée entre 15°C et 25°C à l'abri de la lumière.

La durée de conservation de la suspension buvable de flucytosine **50 mg/mL** est de 90 jours (cf. VandenBussche HL, Johnson CE, Yun J, Patel SA. Stability of flucytosine 50 mg/mL in extemporaneous oral liquid formulations. Am J Health-Syst Pharm ; 59: 1853-1855. 2002.).

  	Monographie de préparation magistrale flucytosine suspension buvable 50 mg/mL Date de mise à jour : 30/6/2022	Service Pharmaceutique UPCM  FRI PHARM
---	---	---

7. ETIQUETAGE

Se référer aux articles R. 5121-146-2 et R. 5121-146-3 du CSP.

Exemples d'étiquettes cf. modèle A10 ANSM logigramme

FLUCYTOSINE 1,5 g – 30 mL 50 mg/mL Suspension buvable - Voie orale Agiter avant l'emploi Flucytosine 1,5 g Ora-Blend® QSP 30 mL Excipient à effet notoire : sodium, saccharose, sorbitol, glycérol	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Groupement hospitalier Adresse
A conserver entre 15 et 25°C et à l'abri de la lumière		
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES NE PAS INJECTER		
Uniquement sur ordonnance		

8. ESSAIS

TESTS SPECIFIQUES

- pH : 4,0 – 5,0
- Osmolalité théorique : 1790 – 2423 mOsm/kg

La monographie des suspensions buvables décrit un contrôle de l'uniformité de teneur (Ph. Eur. 2.9.6).

- Analyse granulométrique du broyage des comprimés

95 % des particules sont comprises entre 224 µm et 56 µm, avant mélange à l'aide d'un outil de dispersion e.g., homogénéisateurs rotor/stator.

■ UNIFORMITE DE TENEUR

Ph. Eur. en vigueur: après l'avoir agité, videz au maximum chaque récipient et effectuez l'essai sur le contenu individuel. Ces préparations satisfont à l'essai B d'uniformité de teneur.

- Selon la Ph. Eur. des suspensions buvables
- Dosez la substance active au moyen d'une méthode analytique appropriée

Méthode de Dosage cf. Monographie USP « Flucytosine Compounded Oral Suspension » en vigueur
Critères d'acceptation : 90,0% – 110,0%.

Recommandation de préparations pharmaceutiques – monographie