

Direction des métiers scientifiques - Pôle Pharmacopée, qualité pharmaceutique des Médicaments chimiques, homéopathiques, à base de plantes et préparations  
Personnes en charge : Laurence MALEC

**Comité français de la Pharmacopée**  
**Formation restreinte**  
**« Préparations pharmaceutiques et pharmacotechnie »**  
**Séance du lundi 20 février 2023**  
**(Réunion en Visioconférence)**

### Ordre du jour

Points étudiés durant la séance	Pour discussion / information
<b>13h45 – Ouverture de la session en visioconférence</b>	
<b>I – 14h00 Début de la séance :</b> Introduction et tour de table	<b>Pour information</b>
<b>II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts</b>	<b>Pour information</b>
<b>III – Dossier examiné en séance :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Programme de travail du Formulaire national : préparations officinales</li> <li>- <b>14h15</b> Audition des parties prenantes en présence des membres de la formation restreinte : Pharmaciens des préparatoires de France (PreF), Syndicat national de la préparation pharmaceutique (SN2P), CHU de Grenoble, Conseil national de l'ordre des pharmaciens.</li> </ul>	<b>Pour discussion</b>
Délibération membres de la formation restreinte du CFP et ANSM	<b>Pour avis</b>
<b>16h30 - Fin de la réunion</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
Sylvie BEGU-SOULIE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre-Nicolas BOIVIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odile CHAMBIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre COLIAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yohann CORVIS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie CRAUSTE-MANCIET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karim KHOUKH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monique LE GALL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique MARTIN-PRIVAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karen MILLET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florence PEYRON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabrice PIROT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alain RAGON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe-Henri SECRETAN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ian SOULAIROL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre-Cyril TCHORELOFF	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandy VRIGNAUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Participants ANSM DMS</b>			
Valérie SALOMON	Modératrice - Directrice DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence MALEC	Secrétaire Pharmacopée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brigitte ROGEAU	Evaluateur DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Auditionnés</b>			
Roseline MAZET	CHU Grenoble	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gurvan HELARY	SN2P	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sébastien GALLICE	PREF	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vincent VIEL	Ordre des pharmaciens	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Présentations – Informations - Discussions

### I. Ouverture de la séance :

La séance est ouverte par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents (16) permet de respecter le quorum (6).

La secrétaire de séance précise que la réunion fait l'objet d'un enregistrement sonore.

L'objectif de cette première réunion de la formation restreinte « Préparations pharmaceutiques-pharmacotechnie » du CFP « Substances chimiques et radiopharmaceutiques galénique-Préparations pharmaceutiques » est brièvement rappelé aux membres du CFP : il s'agit d'enrichir le recensement des préparations réalisées à l'officine afin d'établir le programme de travail du Formulaire national.

Le sujet de l'harmonisation des préparations pharmaceutiques réalisées en PUI puis à l'officine en sortie d'hospitalisation s'inscrit également dans les discussions.

Des auditions de parties prenantes ont lieu au cours de la séance en présence des membres du CFP.

## II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts :

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt concernant les préparations pharmaceutiques. Pour ce sujet de discussion d'ordre général à l'ordre du jour de la séance du 20 février 2023, aucun conflit n'est signalé.

□ Aucun lien n'a été identifié pour les membres

## III – Sujets traités en séance :

### III-1 Rappels

- ▶ Le programme de travail du formulaire doit répondre aux critères suivants :
  - être en adéquation avec les préparations pharmaceutiques réalisées en France ;
  - viser à harmoniser les pratiques sur le territoire ;
  - s'adapter aux enjeux actuels de ce type de médicaments ;
  - traiter les besoins pédiatriques en priorité ;
  - harmoniser la formulation et la qualité des préparations entre l'hôpital (première prescription) et l'officine (poursuite du traitement).
- ▶ Les différentes étapes d'élaboration d'une monographie de préparation pharmaceutique pour le Formulaire national sont rappelées aux participants.
- ▶ Les monographies du Formulaire national sont supprimées dès lors qu'une spécialité équivalente adaptée est disponible sur le marché, ou qu'une spécialité fait l'objet d'une autorisation d'accès dérogatoire.
- ▶ Une préparation pharmaceutique ne peut être inscrite au Formulaire national que s'il existe une monographie de la substance active et de son (ses) excipient(s) à la Pharmacopée européenne ou française. Le cas échéant, une demande d'élaboration de la monographie de la substance active (ou des excipients) peut être envoyée à l'ANSM. L'Autorité nationale de Pharmacopée (ANP) se charge d'étudier la demande. Dans le cas d'une décision favorable (besoin pertinent, substance active ayant fait l'objet d'une évaluation dans une spécialité avec AMM,...), l'ANP fait une demande officielle à l'EDQM pour inscription de l'élaboration de ladite monographie au programme de travail de la Commission européenne de Pharmacopée.
- ▶ Toutes les préparations décrites aux alinéas 1°, 2°, 3° de l'Article L5121-1 du Code de la Santé Publique (préparations magistrales, officinales, hospitalières et hospitalières spéciales) doivent être réalisées avec des matières premières conformes aux spécifications des monographies spécifiques de la Pharmacopée (cf. Article L5121-6). En l'absence de monographies à la Pharmacopée (française ou européenne), d'autres référentiels peuvent être utilisés, notamment, par ordre de priorité : les Pharmacopées et Formulaires nationaux des autres Etats membres de l'Union européenne puis les Pharmacopées et Formulaires nationaux de pays tiers (cf. cha. 6 « REFERENTIELS » du guide des Bonnes pratiques de Préparation : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-preparation>).
- ▶ Les excipients composés prêts à l'emploi commercialisés ne sont pas utilisés dans les monographies du Formulaire national.
- ▶ Le protocole de réalisation de la « Suspension buvable de flucytosine à 50 mg/mL » publié sur le site Internet de l'ANSM n'est pas une monographie du Formulaire national ; il ne suit pas les règles définies pour ce dernier. Ce protocole a été établi à des fins de recommandations dans le cadre de l'arrêt de commercialisation de la spécialité Ancotil® 1%, solution pour perfusion, jugée indispensable pour certaines prises en charge.

### III-2 Formulaire pédiatrique européen

Le Formulaire pédiatrique européen est indépendant du Formulaire national français. Il s'agit d'un recueil de préparations extemporanées qui sont actuellement décrites dans les formulaires nationaux et de formules qui sont déjà bien établies dans les pays européens. Sur le plan réglementaire il n'est pas juridiquement contraignant. Son objectif est de permettre aux pharmaciens et aux cliniciens d'accéder à des monographies de préparations pédiatriques de qualité appropriée, permettant la préparation d'un médicament lorsqu'aucune alternative autorisée n'est disponible sur le marché. Les enjeux peuvent être différents selon les pays. La France participe à son élaboration en apportant son expertise et en partageant ses pratiques nationales ; un expert français membre du CFP fait partie du groupe de travail dédié.

La Formulaire pédiatrique européen est accessible gratuitement en ligne depuis le site de l'EDQM (<https://paedform.edqm.eu/home>).

L'exemple des préparations à base d'amiodarone est discuté. Une enquête a été conduite auprès des membres du CFP ; celle-ci montre les variabilités des excipients utilisés sur ces anciennes formulations : mannitol ou lactose ; il s'avère que le choix de l'excipient relève parfois plus d'une question d'habitude et de maîtrise du mélange que d'un choix très étayé.

Le groupe d'experts du Formulaire pédiatrique européen travaille à l'élaboration d'une monographie de suspension d'amiodarone.

Quelle que soit la forme pharmaceutique de la préparation, le choix des excipients est un point de discussion majeur au sein des experts.

Une monographie de sirop simple sans conservateur est publiée au Formulaire pédiatrique européen « Simple syrup (preservative free) ».

### III-3 Interventions des experts auditionnés

Les intervenants ont partagées les informations, réflexions ou problématiques suivantes :

#### - Les points généraux :

- L'importance de la coordination entre l'hôpital et l'officine car la majeure partie des préparations réalisées à l'officine provient de prescriptions hospitalières (environ 80% selon certaines sources).
- Le besoin de disposer de références scientifiques permettant de valider pour chaque préparation réalisée à l'officine et pour chaque patient :
  - la pertinence de la préparation ;
  - sa composition qualitative et quantitative ;
  - la décision de réalisation de la préparation.
- La collaboration fructueuse avec les universitaires notamment lorsque la documentation scientifique fait défaut.
- La difficulté de mettre en œuvre, à l'officine, pour chaque préparation, tout ou partie des contrôles des monographies du Formulaire national.

#### - Les substances actives :

- L'attention particulière à apporter à la forme chimique de la substance active afin de réaliser une préparation avec le dosage exact prescrit : ester, base, sel et degré d'hydratation.
- Les difficultés rencontrées avec les préparations réalisées à partir de spécialités en l'absence de matière première disponible sur le marché, notamment dans les cas de médicament à libération prolongée.
- Les difficultés techniques générées par les propriétés physico-chimiques de certains principes actifs (caractère cristallin, hygroscopicité, adsorption sur les supports de préparation...).

- Les excipients :

- Les enjeux des excipients utilisés dans les préparations pédiatriques du Formulaire : critères de choix de l'excipient, excipients à effet notoire, caractéristiques granulométriques, possibilité d'un choix de plusieurs excipients pour les formes sèches, présence de traceurs d'homogénéité, utilisation de mélanges d'excipients prêts à l'emploi, palatabilité.
- Le besoin de disposer d'un mélange d'excipients liquide standardisé pour préparations orales permettant de remplacer les mélanges prêts à l'emploi commercialisés.
- Les cas de modification de la palatabilité observée chez les patients pédiatriques lors du remplacement d'un excipient de la formule initiale par un autre excipient.
- Les excipients pré-formulés du commerce utilisés à l'hôpital, sous couvert de la disponibilité de données de compatibilité et de stabilité publiées par les fabricants, pour les substances actives ayant fait l'objet d'une étude.
- La présence de propylène glycol dans certaines formules de sirop simple du commerce.

- Les préparations d'intérêt réalisées à l'officine :

Les 3 gammes thérapeutiques suivantes font l'objet d'une grande partie des préparations officinales :

- Système cardio vasculaire
- Voie digestive et métabolisme
- Système nerveux central

Les préparations à base des substances actives suivantes présentent des difficultés de formulation techniques (poudre qui s'adsorbe sur mortier, poudre cristalline, etc.) :

- Fludrocortisone
- Hydrocortisone
- Amlodipine
- Pilocarpine

Les préparations rendues nécessaires suite à un arrêt de commercialisation de(s) la spécialité(s) telles que les préparations à base de :

- Cromogliclate de sodium
- Diéthylcarbamazine
- Pyriméthamine

Les préparations pédiatriques rendues nécessaires malgré la présence d'une spécialité disponible qui contient des excipients non adaptés à la néonatalogie, telles que les préparations buvables de furosémide (présence d'alcool dans la spécialité).

Les préparations fréquemment réalisées à base de :

- Pyriméthamine-sulfadoxine
- Pyriméthamine-sulfadiazine
- Citrate de diéthylcarbamazine
- Carbimazole
- Citrate de potassium
- Mélatonine (libération immédiate)
- Sildénafil
- Fumarate ferreux

Les experts auditionnés sont remerciés pour leurs interventions et sont invités à quitter la séance.

### III-4 Délibération des membres

Les membres participants ont également évoqué d'autres substances actives entrant dans les préparations d'intérêt prescrites et réalisées à l'officine :

- Betaxolol
- Clonidine
- Topiramate
- Dexaméthasone
- Méthotrexate
- Caféine

Il est décidé que les sujets suivants pourraient être priorités :

- Elaboration d'une monographie générale d'excipients composés liquides prêts à l'emploi permettant la mise en suspension de substances actives afin de réaliser des préparations buvables :
  - de composition simple et maîtrisée,
  - dont la granulométrie favorise la stabilité.
- Déclinaison d'une première monographie individuelle de préparation officinale utilisant ce mélange d'excipients composés après avoir étudié :
  - sa compatibilité avec la substance active définie ;
  - les conditions de mise en suspension de la substance active ;
  - la nécessité éventuelle de la présence d'un conservateur antimicrobien ;
  - sa durée de conservation sous couvert d'une étude de stabilité.
- Optimisation du mode de préparation par la description d'étapes claires et spécifiques au sein des monographies pour les substances actives présentant des difficultés lors de la formulation.
- Molécules d'intérêt entrant dans la composition des préparations réalisées à l'officine qui pourraient faire l'objet d'une standardisation :
  - Hydrocortisone
  - Fludrocortisone
  - Citrate de potassium
  - Amlodipine
  - Sildénafil
  - Spironolactone (forme orale)
  - Topiramate
  - Pilocarpine

Conformément à la procédure d'élaboration d'une monographie pour le Formulaire national, les préparations pharmaceutiques d'intérêt citées lors de la séance feront l'objet d'une étude de faisabilité préalablement à leur inscription au programme de travail.

---

Fin de la réunion à 16h30.

#### **Date de la prochaine réunion :**

La prochaine réunion du CFP sera une séance plénière et aura lieu le 27 juin 2023.