

Projet

CAHIER DES CHARGES DES BONNES PRATIQUES RELATIVES AU CONDITIONNEMENT UNITAIRE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES DESTINEES EN PARTICULIER AUX ETABLISSEMENTS DE SANTE

JUILLET 2007

Dossier suivi par : Arila POCHET

Participants:

Organisations professionnelles: SYNPREPH, SNPHPU, SNPGH, Leem,

Ministère de la santé et des solidarités: DHOS, DGS

Afssaps: DG, DEMEB (SURBUM, Affaires réglementaires, département de la qualité pharmaceutique),
DIE

Autre: CIP

SOMMAIRE

I- Contexte	3
II- Aspects réglementaires : exigences et recommandations actuelles	3
III- Définitions	5
IV- Champ d'application.....	6
V- Etiquetage.....	8
VI- Format, Dimensions et Type de récipients	11
VII - Code d'identification UCD	12
VIII. Modalités d'application et suivi	13
~ Abréviations et Glossaire ~	15
~ Références bibliographiques ~	17

I- Contexte

La présentation en conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques répond à une demande des établissements de santé afin de satisfaire aux exigences de développement de la dispensation à délivrance nominative et de la sécurisation du circuit du médicament, dans le contexte de la démarche de gestion globale des risques et des Contrats de Bon usage engagée par le Ministère de la Santé et des Solidarités

Dans ce cadre, l'Afssaps s'est engagée en 2006 auprès du Ministre de la Santé, à rédiger un cahier des charges de bonnes pratiques de conditionnement unitaire destiné aux industriels afin de les inciter à mettre à disposition des présentations en conditionnement unitaire pour notamment les spécialités pharmaceutiques agréées aux collectivités. L'objectif est de garantir l'identification permanente d'une spécialité pharmaceutique et sa traçabilité au sein du circuit du médicament à l'hôpital afin notamment de prévenir les erreurs médicamenteuses évitables.

Ce document a été élaboré en se basant sur le cahier des charges techniques relatif à la présentation unitaire des médicaments hospitaliers élaboré en 1984 (1) avec la coopération d'industriels et d'hospitaliers dans le cadre du Club Inter-Pharmaceutique. Il prend en compte l'évolution des modes de dispensation en milieu hospitalier.

Afin de réaliser un cahier des charges destiné aux industriels, répondant à la demande hospitalière mais cohérent avec la faisabilité industrielle, un groupe de travail ad-hoc « Conditionnement unitaire », pluridisciplinaire (professionnels de santé, industriels, services du ministère de la santé, Afssaps), a été mis en place par l'Afssaps. Son second objectif est d'étudier les possibilités de mesures incitatives tant pour les industriels que les hospitaliers au développement du conditionnement unitaire.

II- Aspects réglementaires : exigences et recommandations actuelles

La présentation en conditionnement unitaire ne fait pas partie des critères d'obtention d'un avis favorable à l'agrément aux collectivités des spécialités pharmaceutiques par la Haute Autorité de Santé (HAS) (R.163.3 et 4 du Code de la Sécurité Sociale (CSS)). Pour rappel, l'obtention de cet agrément ministériel est obligatoire pour la vente d'un médicament à l'hôpital (L.162-17 du CSS).

Le conditionnement unitaire permet l'individualisation des doses, opération rendue nécessaire par le développement de la dispensation à délivrance nominative.

La prescription et la dispensation à délivrance nominative font partie des engagements souscrits entre les établissements de santé et les Agences régionales d'hospitalisation (ARH) dans le cadre des contrats de bon usage prévus à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale et décrit dans le décret 2005-1023 du 24 août 2005. Ces contrats signés, dès janvier 2006, pour une durée de trois à cinq ans, portent sur l'ensemble des médicaments, produits et prestations mentionnés au L.165-1 du CSS. Le respect des engagements, évalué chaque année, est pris en compte pour fixer le taux de remboursement de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie des médicaments, produits et prestations mentionnées à l'article L. 162-22-7 du CSS.

En cas de non respect par l'établissement de santé des engagements souscrits dans le contrat, le taux de remboursement de la part prise en charge par l'assurance maladie peut- être réduit et fixé dans une fourchette comprise entre 70% et 100%. Les médicaments mentionnés à l'article L. 162-22-7 du CSS correspondent aux spécialités facturables en sus des «GHS » (Groupe Homogène de Séjour) (2).

Pour rappel, en France, diverses mesures ont été prises antérieurement à la mise en place des contrats de bon usage dans l'objectif de favoriser l'individualisation des doses :

- Dès 1951, la dispensation journalière a été recommandée par circulaire du ministère afin de prévenir les erreurs médicamenteuses mais aussi pour des raisons de maîtrise des coûts (3).
- Une circulaire de 1986 (4), qui n'a pas été abrogée à ce jour, rappelle les bonnes pratiques de dispensation en définissant la présentation unitaire et en faisant référence au cahier des charges de 1984. Cependant, il est à noter, sur le sujet, une nouvelle disposition dans la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament : l'article 5 prévoit une modification de l'article L. 5121-5 du

CSP, avec en particulier l'ajout de l'alinéa suivant: « la dispensation des médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé ».

- La notion de délivrance individuelle de médicaments pour un patient à l'unité de soins à partir d'une prescription médicale, est explicitement prévue dans l'arrêté du 31 mars 1999, en alternative à la délivrance globalisée, pour les produits contenant des substances vénéneuses détenus par les pharmacies à usage intérieur (PUI) (R. 5126-14 du CSP). Pour rappel, ceux-ci comprennent les médicaments sur liste I et II, les psychotropes, les stupéfiants et les substances dangereuses (R.5132.1 à R.5132-116 du CSP). Les établissements qui peuvent disposer d'une PUI sont désignés à l'article L. 5126-1 du CSP et englobent notamment, en plus des établissements de santé, les établissements médicaux-sociaux.

- La publication en 2004 sur le site du ministère de la santé et des solidarités du document de travail élaboré par la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) relatif à la prise en charge thérapeutique du patient hospitalisé (5).

Ce document recommande, dans la partie « dispensation du médicament, détention des médicaments dans les unités de soins » que dans toutes les situations, la présentation des médicaments doit permettre leur identification jusqu'au moment de l'administration.

Il est aussi mentionné que la PUI met en œuvre les processus permettant l'approvisionnement en conditionnement unitaire.

De même, le rapport « Médicament à l'hôpital » de Mai 2003 (6) de M.C.WORONOF-LEMSI et coll. remis au Ministre de la santé, préconisait notamment :

- de favoriser la dispensation nominative,
- d'imposer le codage informatique (UCD ou Unité Commune de Distribution et/ou de Dispensation)
- d'imposer le conditionnement unitaire marqué pour chaque spécialité pharmaceutique, ce qui faciliterait la dispensation nominative en évitant les étapes de reconditionnement et garantit le respect qualitatif des produits en évitant le passage « en vrac ».

Enfin, la Haute Autorité de Santé, dans le cadre de son manuel de certification (ex-accréditation) version 2, indique en particulier, pour la référence n°36, à propos de l'organisation générale du circuit du médicament, que la préparation des doses à administrer est à réaliser selon les recommandations de bonnes pratiques. De plus, la délivrance nominative au patient est préconisée en tant que premier niveau de sécurité (7).

A l'échelon européen, il est à noter :

- Dans le cadre du Conseil de l'Europe, la publication récente sur son site internet du rapport intitulé « Creation of a better medication safety culture in Europe : Building up safe medication practices » réalisé en 2006 par le groupe d'experts sur les pratiques médicales sécurisées. Ce rapport met en exergue un certain nombre d'actions prioritaires et recommande, notamment, de mettre à jour les législations européenne et nationales afin d'obtenir un étiquetage complet et non ambiguë de chaque dose unitaire pour tous les produits. Cet étiquetage comprendrait la dénomination commune, le nom de marque, le dosage, le numéro de lot et le code de type Data Matrix. Dans le chapitre III de ce document relatif au « développement de la sécurisation du nom du produit, de l'étiquetage et de l'emballage », un des points clés revendiqué est la mise à disposition de présentations en doses unitaires prêtes à l'emploi afin de contribuer à minimiser la survenue d'erreurs (8)

- Au titre de la Commission Européenne, le récent projet de révision de la ligne directrice de la Commission Européenne sur la lisibilité des étiquetages des spécialités pharmaceutiques « guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for Human use » (septembre 2006). Ce texte, en consultation sur le site de la Commission Européenne, prévoit en partie C « conditionnement primaire », l'existence de blisters unitaires avec des mentions identiques aux blisters multi-alvéoles (9).

En Belgique, le moniteur Belge du 22 décembre 2006 publie un rapport au Roi avec un projet d'arrêté visant à compléter la loi du 1^{er} mai 2006 relative à la transposition de la directive 2004/24/CE. Des

dispositions d'exception sont prévues (p74028) visant à autoriser, la fabrication de certains médicaments (sur prescription ou sur demande d'un médecin) ou le fractionnement des médicaments, sur demande d'un pharmacien, en vue de faire des présentations unitaires destinées à l'usage dans l'hôpital. Le rapport justifie cette proposition de la façon suivante ; « en vue d'assurer la traçabilité, les médicaments en présentation unitaire sont indispensables en milieu hospitalier. Ils n'existent pourtant pas toujours parmi les médicaments autorisés et la pharmacie hospitalière n'est pas toujours installée avec les installations adéquates pour exécuter correctement ces opérations » (10).

Au niveau international, la Food and Drug Administration (FDA) a publié, dès 1984, les mentions légales à faire figurer sur les doses unitaires en précisant dans son introduction, l'avantage procuré, en milieu hospitalier, par ce type de conditionnement (11).

Concernant l'une des mentions légales à inclure, la date de péremption de ces doses, la FDA a édité et révisé un document spécifique sur ce sujet révisé en 1995 (12) puis des lignes directrices en mai 2005 concernant la date de péremption des doses unitaires reconditionnées (13).

En février 2004, la FDA impose un code-barre aux médicaments afin d'éviter les erreurs médicamenteuses (14) (15).

Des courriers ou déclarations assez récents d'institutions diverses, diffusés sur le site de la FDA (16) (17) (18) mettent en exergue la nécessité de continuer la mise à disposition par les laboratoires de doses unitaires pour les hôpitaux.

III- Définitions

Le conditionnement unitaire d'un médicament est la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient unidose, destinée à l'administration au patient.

Le conditionnement unitaire permet de retrouver pour chaque unité de prise les mentions nécessaires à l'identification et à l'utilisation de la spécialité pharmaceutique en contribuant ainsi à sa traçabilité et à sa conservation (cf partie V.3 Mentions apposées sur le conditionnement unitaire).

Dans le cas des blisters, notamment, le conditionnement unitaire tel que défini précédemment, permet en cas de séparation des alvéoles par découpage de la plaquette, aux alvéoles séparées de rester ainsi identifiables à tout moment et d'apporter la même information que la plaquette entière.

Remarques :

1) Un conditionnement unitaire n'est pas une dose individuelle. Il est important de différencier :

- le conditionnement d'une unité de prise d'un médicament (conditionnement unitaire) et,
- le conditionnement approprié d'un médicament destiné à l'administration en une seule fois à un patient en conformité à la prescription médicale (dose individuelle correspondant à une ou plusieurs unités de prise).

Exemple : un comprimé de paracétamol conditionné dans une alvéole qui isolément est totalement identifiable est un conditionnement unitaire, deux comprimés de paracétamol correspondant à la prescription de 1g de paracétamol par prise est une dose individuelle.

2) Il est souhaitable que l'unité commune de dispensation (UCD) soit la plus proche possible de l'unité commune d'administration.

Pour certaines formes et/ou dosages, il est bien évident que la dose individuelle sera différente de la dose contenue dans le conditionnement unitaire d'une spécialité. Dans certains cas (certains principes actifs et certains dosages), un recours aux solutions suivantes pourra être envisagé :

- Délivrance de la plus petite quantité possible de médicament,
- Opération galénique, type préparation magistrale, chaque fois que les besoins des malades sortent du cadre général du conditionnement unitaire des spécialités.

3) Le conditionnement unitaire se distingue du conditionnement extérieur et du conditionnement primaire prévus par la réglementation. Le conditionnement unitaire peut-être assimilé à un conditionnement primaire s'il est destiné à être présenté à l'unité. On parle, alors de présentation

unitaire si ce conditionnement à l'unité est vendu en tant que tel, en présence ou non d'un conditionnement extérieur.

Plusieurs conditionnements unitaires peuvent être présentés en bandes prédécoupées, l'ensemble constituant alors le conditionnement primaire.

IV- Champ d'application

Il serait souhaitable, dans la mesure du possible, d'évoluer vers un conditionnement unitaire pour toute spécialité pharmaceutique.

En effet, l'analyse des risques permet de montrer que la dispensation à délivrance nominative de médicaments nécessite pour les établissements de santé de disposer de présentations en conditionnement unitaire, avant tout pour des raisons de sécurité sanitaire : la sécurisation de l'identification de l'unité et de ses conditions de conservation ainsi que l'absence de risque de surdosage permettent de limiter les erreurs médicamenteuses en contribuant à maintenir l'efficacité du traitement et de prévenir un risque toxique évitable.

Les conditionnements unitaires présentent aussi de l'intérêt en termes d'économie de santé pour ces établissements : la mise à disposition d'unités identifiées permet d'éviter les opérations chronophages liées au déconditionnement et reconditionnement des spécialités, le gaspillage en unités de médicaments non utilisés ainsi qu'en matériau de conditionnement, et l'investissement éventuel en équipement pour ces opérations de conditionnement.

Cette analyse de risque a permis de distinguer différents niveaux de priorité en fonction des paramètres critiques identifiés suivants :

- présence de substances vénéneuses (médicaments de liste I, II, psychotropes et stupéfiants) ou le cas échéant, principes actifs à marge thérapeutique étroite non classés comme substances vénéneuses
- sensibilité des formes galéniques et/ou des principes actifs à certaines conditions de conservation
- profil de patients visés (pédiatrie/ personnes âgées).
- fractionnement nécessaire des unités
- type de formes galéniques et nombre d'unités UCD (unité commune de dispensation) de médicaments vendus aux hôpitaux par principe actif : analyse des statistiques de vente déclarées et enregistrées à l'Afssaps pour l'hôpital en 2005 et chiffres de vente à l'hôpital en 2006 enregistrés par le GERS, en regard du nombre d'établissements disposant d'une PUI (2721 établissements recensés par l'ordre des pharmaciens, section E et H, avril 2007). La fréquence importante de prescription de certaines spécialités augmente le risque d'erreurs médicamenteuses et exige pour répondre au développement de la dispensation à délivrance nominative des opérations de conditionnement, déconditionnement et reconditionnement, source d'erreurs lié à leur manipulation ce qui contribue ainsi à augmenter le risque iatrogène.
- contraintes techniques (produit délivrés en gouttes, médicament dont la posologie est fonction du rapport poids/surface rendant plus aléatoire le choix de l'unité)

Ainsi, trois niveaux de priorité ont été élaborés

- les médicaments présentés sous forme orale sèche
- les formes autres que les formes orales sèches
- les formes fractionnables

1) Les médicaments présentés sous forme orale sèche

On entend par forme orale sèche, toute préparation pour la voie orale présentée sous forme solide telle que décrite par les termes standards 2004 de l'EDQM (19) en particulier les formes solides suivantes :

- o comprimé
- o capsule dure : gélule
- o capsule molle
- o granulé

- o poudre
- o lyophilisat oral
- o gomme

D'une manière générale, la présentation en récipients multidoses (type « piluliers ») est à proscrire pour toutes les spécialités pharmaceutiques de forme solide (type comprimé, gélule, capsule molle...) pouvant être conditionnées en plaquette thermoformée (blister®).

Les spécialités pharmaceutiques concernées par ce chapitre sont les suivantes :

- spécialités contenant des stupéfiants et des substances inscrites en listes I et II des substances vénéneuses (arrêtés du 22 février 1990 et suivants) et les spécialités contenant des principes actifs à marge thérapeutique étroite non classés comme substances vénéneuses.
- spécialités présentées sous une forme galénique et/ ou contenant un principe actif sensible à l'humidité, la température ou la lumière (ex : comprimé effervescent, orodispersible, lyophilisats oraux,.....)
- spécialités non comprises dans les deux cas précédents mais dont le nombre d'unités UCD est $\geq 5\,000\,000$ unités. Il s'agit dans ce cas de cibler des spécialités autres que celles inscrites en liste I et II mais couramment prescrites à l'hôpital afin de contribuer à sécuriser le circuit du médicament. Il s'agit des médicaments contenant les principes actifs et associations de principes actifs suivants :
 - o Acide folique (vitamine B9) 5 mg
 - o Anetholtritione 25 mg
 - o Potassium chlorure 600 mg
 - o Fumarate ferreux 200 mg
 - o Paracétamol
 - o Phloroglucinol en association avec le triméthylphloroglucinol
 - o Pyridoxine (vitamine B6) en association avec la thiamine (vitamine B1)
 - o Trimétazidine dichlorhydrate 35 mg

Cette liste a été élaborée sans disposer au moment de la rédaction de ce document d'un état des lieux exhaustif des spécialités déjà présentes en conditionnement unitaire comme par exemple des spécialités contenant du paracétamol.

2) Les formes autres que les formes orales sèches

Il est souhaitable d'étendre le conditionnement unitaire aux autres formes, en particulier les préparations liquides multidoses ou semi-solides pour la voie orale et les spécialités destinées aux autres voies d'administration.

Sont particulièrement concernées les spécialités pharmaceutiques contenant des substances vénéneuses.

Les formes galéniques considérées sont notamment les suivantes :

- pour la voie orale :
 - Préparations liquides
 - Préparations semi-solides
- pour la voie topique :
 - préparations liquides et semi-solides pour application cutanée
 - préparations buccales
 - préparations vaginales

- pour les autres voies :

- préparations parentérales
- préparations ophtalmiques
- préparations rectales

Lorsque la mise au point de conditionnements unitaires se révélera techniquement difficile (cas des collyres unitaires dont la taille sera très réduite par rapport au nombre de mentions à y faire figurer) ou non adaptée à l'administration (gouttes buvables, antibiotiques avec une posologie en fonction de la masse corporelle, posologie de pommades en fonction de la surface corporelle, collyres en conditionnement adéquat pour un traitement d'une certaine durée d'un patient conformément à la posologie de l'AMM), il est recommandé de développer, le cas échéant, des dispositifs médicaux d'administration (accessoires) plus pratiques avec une identification de la spécialité pharmaceutique sur l'accessoire.

3) Les formes fractionnables

On entend par formes fractionnables, les médicaments nécessitant d'être fractionnés pour être administrés. Une attention particulière devrait être portée sur les médicaments contenant des principes actifs à marge thérapeutique étroite.

Dans ce cadre, il serait très souhaitable, que les anti-coagulants et psychotropes soient présentés en conditionnements unitaires correspondant aux fractions d'unités de la forme sécable. Ceci permettrait de répondre au besoin de dispensation à délivrance nominative et de prévenir ainsi le risque accru de toxicité pour ces médicaments en cas d'erreurs de dispensation.

Le développement de conditionnements unitaires de formes fractionnables équivaut dans ce cas à développer de nouveaux médicaments de dosage inférieur (cf partie VIII.3).

V- Etiquetage

1) Rappel réglementaire

Les mentions obligatoires sur le conditionnement extérieur ou à défaut, sur le conditionnement primaire d'une spécialité pharmaceutique sont définies aux articles R.5121-138 à 140 du CSP. Ces mentions sont inscrites de manière à être lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles.

Concernant le conditionnement primaire, lorsqu'il existe un conditionnement extérieur, les mentions exigées sont prévues aux articles R.5121-141 et 142 du CSP respectivement pour les blisters d'une part et les autres petits conditionnements primaires (ampoules).

La ligne directrice européenne « guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for Human use » concerne la lisibilité de l'étiquetage et de la notice et est en cours de révision (9). Cependant, la version de 1999 actuellement en vigueur est disponible sur le site de la Commission européenne (20).

Par ailleurs, il est souhaitable, le cas échéant, de se conformer aux recommandations publiées sur le site internet de l'Afssaps, relatives à l'harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments, version 2 - décembre 2006 (21).

2) Lisibilité d'un conditionnement unitaire

A titre liminaire, pour chaque conditionnement unitaire, il est recommandé que soient facilement identifiables les conditions usuelles d'utilisation. L'identification doit répondre aux obligations réglementaires mentionnées précédemment, éviter les confusions et apporter l'information à l'utilisateur.

Les mentions doivent être aisément lisibles dans des conditions difficiles d'observation. Il est souhaitable que les différentes mentions soient lisibles en même temps et donc inscrites dans le même sens de lecture.

Il est important que certaines mentions soient très lisibles : dénomination de fantaisie et dénomination commune (DC), dosage, voie d'administration et, le cas échéant, les précautions d'administration. Une attention particulière est à apporter à la qualité de l'inscription lorsque la même spécialité comporte plusieurs dosages.

Le type, la taille et la couleur des caractères doivent être déterminés pour assurer une lisibilité optimale en fonction de la taille et du contenu du conditionnement.

La ligne directrice « guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for Human use » (20) préconise actuellement une police de caractères minimale de 7 points (1.4 mm).

La police utilisée devra être la plus lisible possible.

L'objectif d'un conditionnement unitaire des médicaments étant d'éviter les confusions et d'apporter l'information nécessaire à l'utilisateur pour permettre une dispensation et une administration en toute sécurité, l'utilisation d'abréviations est à proscrire, sauf pour les unités de mesure et d'activité dans les conditions précédemment définies.

Les abréviations des multiples et sous multiples décimaux des unités de mesure selon le Système International (SI) (22) sont tolérées (ex : mg).

A noter que pour les symboles d'unités, le SI prévoit qu'ils soient écrits en minuscules, à l'exception du symbole du litre qui peut selon les cas être L et l. Les recommandations relatives à l'harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments (20) privilégient l'abréviation mL.

Les unités de mesure du dosage pourront être de dimensions inférieures.

La solution retenue doit conduire à un libellé exact et lisible, sans confusion possible, particulièrement lorsqu'il existe plusieurs dosages d'une même spécialité.

3) Mentions apposées sur le conditionnement unitaire d'une spécialité pharmaceutique

3.1. Les mentions minimales

Cette partie se compose des mentions obligatoires ainsi que des mentions non réglementaires mais recommandées.

- Dénomination du médicament (définition : cf. articles R.5121-2 à R.5121-4 du CSP)
- Dénomination commune (DC) si le médicament ne contient qu'un seul principe actif et que sa dénomination est un nom de fantaisie (cf. article R.5121-138 1°)

L'article 54 de la directive 2001/83/CE modifiée relative aux médicaments à usage humain en cours de transposition en droit interne par voie de décret prévoit que la dénomination commune doit figurer sur l'étiquetage d'un médicament lorsque celui-ci contient jusqu'à 3 principes actifs.

En cas d'existence d'un nom de fantaisie, il est souhaitable de mettre en exergue et de préférence en premier, la dénomination commune dans une taille de caractères au moins équivalente.

La DC sera exprimée conformément au mode retenu dans l'AMM. La DC sera en adéquation avec le dosage indiqué : par exemple, la DC sera exprimée en base lorsque l'expression du dosage est en base.

- Dosage

Il sera utile de se conférer, le cas échéant, aux recommandations relatives à l'harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments (21), paragraphe 3 : « mode d'expression de la concentration en substance active, de la quantité totale en substance active et du volume total de solution ». Réglementairement, cette mention fait partie de la dénomination (R.5124-4 du CSP).

- Forme pharmaceutique : réglementairement, cette mention fait partie de la dénomination (R. 5121-4 du CSP)

- Voie d'administration :

Pour les conditionnements primaires sous forme de blister, l'article R.5121-141 du CSP ne prévoit pas de mentions du mode d'administration et de la voie d'administration.

Cependant, afin d'éviter tout risque de confusion et mésusage, Il est recommandé de prévoir la mention de la voie d'administration, pour les formes autres que les formes orales sèches (ex : voie vaginale)

Pour les autres conditionnements, il est possible pour les voies intramusculaires, intraveineuse ou sous-cutanée, d'utiliser les abréviations suivantes : IM , IV, SC.

- Date de péremption et numéro de lot

Pour des raisons justifiées par un manque de place, il est accepté que le numéro de lot et la date de péremption soient indiqués sans les mentions respectives « lot n » et « date limite d'utilisation » et se conférer si besoin aux « templates » ou format-type européens édités par l'agence européenne du médicament (EMA) en particulier le « template européen : Quality Review of Documents (QRD)- Human Medicines » (23).

Il faudra éviter tout risque de confusion avec le numéro de lot. De plus, la ligne directrice européenne de 1999 (20) recommande que la date de péremption soit indiquée avec deux chiffres ou au moins trois lettres identifiant le mois et que l'année soit indiquée avec quatre chiffres (exemple : 07- 2009 ou JUL 2009). Elle rappelle que les dates indiquées avec un mois et une année doivent être interprétées comme le dernier jour du mois indiqué.

Il pourra être toléré par manque de place que l'année soit réduite aux deux derniers chiffres (exemple : JUL 09)

- Code d'identification UCD : ce code non exigé actuellement dans le cadre de l'AMM correspondant au code d'une unité de médicament. Ce code est fortement recommandé dans le cadre d'un conditionnement unitaire (cf. partie VII Code d'identification UCD).

3.2. Les mentions facultatives :

- Le nom du laboratoire pharmaceutique, lorsque le nom du médicament permet de retrouver le nom du laboratoire exploitant dans le cas des ampoules et autres petits conditionnements primaires (cf. article R.5121-142 du CSP).
Lorsque le laboratoire titulaire ne diffère pas de l'exploitant, pour les médicaments à nom de fantaisie et les génériques, le nom du laboratoire titulaire est donc facultatif.
- La forme pharmaceutique lorsque la voie d'administration permet à l'utilisateur de l'identifier. Par exemple, dans le cadre des ampoules de petit volume de solutions injectables, les recommandations prévoient, sous réserve de l'accord de l'Afssaps et dans un souci de gain de place sur une étiquette au profit de la lisibilité des autres mentions, que cette mention puisse ne pas figurer : en effet, dans ce contexte, la forme pharmaceutique -solution injectable- est redondante avec la voie d'administration.
- Les précautions d'emploi, sauf lorsqu'elles sont nécessaires au bon usage du médicament (exemple : précision de la forme galénique « à croquer »)
- Mentions réglementaires liées à la présence de substances vénéneuses (liste I, II) prévues à l'article R.5132-15 du CSP modifié par le décret n° 2005-157 du 5 février 2007:
 - « uniquement sur ordonnance » : lorsque le médicament est contenu dans un emballage extérieur conforme aux dispositions réglementaires, cette mention n'est pas obligatoire pour les conditionnements primaires ne contenant qu'une dose d'utilisation
 - « respecter les doses prescrites » : lorsque le médicament est contenu dans un emballage extérieur conforme aux dispositions réglementaires, cette mention n'est pas obligatoire pour les ampoules ou autres petits conditionnements pour lesquels l'apposition de cette mention ne permettrait pas une lisibilité optimale des mentions prévues à l'article R.5121-142 du CSP.
- Numéro d'identification administrative appelé code CIP : ce code est obligatoire uniquement sur le conditionnement extérieur ou sur le conditionnement primaire en l'absence de conditionnement extérieur. Pour rappel, ce code est porté à la connaissance de l'industriel par l'Afssaps une fois l'AMM octroyée en fonction des présentations prévues par l'industriel. L'attribution de ce numéro

d'identification administrative se fait maintenant par l'AFSSAPS en accord conventionnel avec le Club Inter Pharmaceutique.

VI- Format, Dimensions et Type de récipients

Les mentions exigibles déterminent les dimensions du conditionnement unitaire et son étiquetage.

Il est rappelé que le conditionnement extérieur de regroupement des conditionnements unitaires doit comporter un étiquetage conforme à la réglementation en vigueur (R.5121-138 à 140 du CSP) (cf partie IV.1).

Il est nécessaire que chaque unité conditionnée constitue une entité aisément séparable des autres unités identiques. En cas de présentation d'unités prédécoupées, le prédécoupage sera prévu de manière à faciliter les opérations de séparation manuelle voire automatique.

En outre, les critères suivants sont importants à prendre en compte :

- Facilité d'extraction de la forme pharmaceutique : la dose de médicament doit être facilement extraite de son conditionnement,
- Identification sans ambiguïté,
- Sécurité de l'administration,
- Stabilité de la forme galénique (température, humidité, lumière)
- Stabilité du ou des principes actifs (température, humidité, lumière).

Les conditionnements unitaires peuvent être regroupés dans un conditionnement extérieur. Il n'existe pas d'exigences réglementaires relatives au nombre d'unités par conditionnement extérieur pour les spécialités destinées aux établissements hospitaliers.

Pour rappel, des conditions de délivrance sont prévues dans l'article R. 5132-12 du CSP.

Par ailleurs, aucune règle relative aux spécialités agréées aux collectivités n'a été édictée par la commission de transparence (HAS). Seules des règles datant du 18 décembre 1996 relatives au conditionnement des spécialités pharmaceutiques remboursables sont disponibles. Enfin, un avis de la HAS préconise un conditionnement de 30 comprimés et non de 28 jours pour les spécialités remboursables pour un traitement d'une durée d'un mois.

1) Les formes orales sèches

Le choix du conditionnement doit faire appel successivement aux deux critères suivants :

1. Conservation du médicament,
2. Identification du médicament, en particulier compatibilité avec le marquage permettant la lecture automatique du code UCD.

Les dimensions sont imposées par les mentions exigibles et le marquage. En raison de leur coût moins élevé, de leur volume de stockage plus faible, de leur ouverture plus aisée, les récipients « éclatables » sont préférés aux récipients à ouverture pelables ou aux "strep seal" lorsque ces derniers ne sont pas jugés nécessaires.

Les conditionnements unitaires peuvent être présentés par bandes prédécoupées, la mise à disposition de présentations déjà découpées n'est pas jugée indispensable.

2) Les formes autres que les formes orales sèches

Celles-ci concernent, sauf exception, les formes liquides en flacons multi-doses

2.1. Les préparations orales liquides ou semi-solides

Pour les formes orales liquides ou pâteuses, une des présentations industriellement la moins coûteuse est le sachet adapté à la posologie. Celle-ci doit être standardisée, ce qui peut imposer une étude de la posologie moyenne prescrite.

Les récipients doseur de type "gobelet" (aluminium ou plastique) restent envisageables par l'industriel

s'il les juge nécessaires. Dans ce cas, il serait souhaitable d'identifier le nom de la spécialité pharmaceutique (au minimum nom de fantaisie et dosage).

Une attention particulière doit être portée à la lisibilité au marquage permettant la lecture automatique du code d'identification du fait de l'absence de surface plane. Il est nécessaire que la présentation de regroupement (conditionnement extérieur) tienne compte de la posologie.

2.2. Les autres formes

Bien qu'elles doivent être envisagées au cas par cas (cf. partie IV.2), le conditionnement unitaire devrait être généralisé et évoluer vers les plus petits conditionnements possibles pour limiter les recours aux formes multidoses.

Préparations ophtalmiques et rectales (Collyres et suppositoires)

La présentation par tout moyen approprié devra, permettre l'identification du contenu et, plus particulièrement, un à-plat suffisant destiné au marquage permettant la lecture automatique du code UCD.

Préparations pour la voie topique (pommades, crèmes, gels, pâtes) :

Une des solutions industrielles est le sachet, mais l'absence de recul ne permet pas de donner des spécifications précises.

VII - Code d'identification UCD

1) Définition

Un code UCD, de série 900.000, est attribué par le Club Inter Pharmaceutique (CIP) pour chaque unité de dispensation d'une spécialité pharmaceutique, quelle qu'elle soit.

Il est porté à la connaissance des industriels et des pharmaciens hospitaliers par le CIP.

Ce code est communiqué au ministère de la santé qui le publie au journal officiel pour les spécialités de tarification à l'activité hors GHS(2) et celles faisant l'objet d'une rétrocession.

Une convention a été signée entre l'Afssaps et le CIP afin que l'Afssaps puisse avoir accès à la demande du Directeur Général, au code UCD.

Le code UCD, non exigé dans le cadre de l'AMM, présente une utilité avérée dans la gestion des unités de médicaments dispensés au sein des établissements de santé et permet en cas de marquage, l'automatisation des opérations de contrôle.

En outre, la transmission aux régimes d'assurance maladie du code UCD pour les spécialités pouvant être rétrocedés au public par les établissements de santé (L.5126-4 du CSP) a été rendue obligatoire par arrêté du 23 janvier 2007 (JO du 2 février 2007).

2) Marquage et lecture automatique du code

Au code d'identification exprimé en clair peut correspondre un marquage permettant une lecture automatique. Sous réserve de possibilités technologiques plus aisées à mettre en œuvre et à diffuser, l'utilisation de la lecture optique et du code à barres est préconisée.

Quels que soient les matériaux retenus et les modalités de saisie, la qualité de lecture automatique du code d'identification de la présentation doit être garantie.

2.1. Rappels concernant la lecture informatique du code CIP

Pour rappel, le marquage permettant la lecture informatique est utilisé pour le code CIP, numéro d'identification administrative, exigé dans le cadre de l'AMM, uniquement sur le conditionnement extérieur ou à défaut sur le conditionnement primaire.

Le procédé d'identification automatique retenu jusqu'à présent pour ce code CIP est de type code à barres, système alphanumérique « 3 parmi 9 » qui répond aux spécifications techniques éditées par le

Club Inter Pharmaceutique (cf « Codes à barres », Club Inter Pharmaceutique 1984). Ce code d'identification en clair est disposé, au-dessus ou au-dessous du code à barres correspondant pour éviter toute confusion avec tout numéro pouvant figurer sur la présentation. Ce code à 7 chiffres : séries 550.000 pour les conditionnements uniquement hospitaliers (300.000 pour les autres présentations), arrive à saturation en 2009.

Après concertation avec les parties concernées (Afssaps, industriels, distributeurs, Club Inter Pharmaceutique, pharmaciens) et conformément à l'Avis de l'Afssaps aux opérateurs industriels paru au J.O du 16 mars 2007 et à la décision de l'Afssaps du 9 mars 2007 portant modifications des codes identifiants de présentations des AMM, un code CIP à 13 chiffres va remplacer le code CIP à 7 chiffres et sera miniaturisée sous forme Data Matrix en remplacement du code-barres actuel, pour des raisons d'encombrement. Ce marquage Data Matrix devra en effet aussi contenir en plus du code CIP, le numéro de lot et la date de péremption.

Cette disposition permettra de renforcer la traçabilité des échanges entre opérateurs (lutter contre les contrefaçons, faciliter les rappels de lots, faciliter la gestion des stocks, faciliter le lien entre les différents systèmes d'informations dont le dossier patient ...). Une mise en place progressive de cette nouvelle codification par les industriels est prévue et devra se terminer au 31 décembre 2010.

2.2. Marquage du code UCD

Un marquage de type code à barres CIP HR (haute résolution), système « 2 parmi 5 entrelacé » a été retenu pour le code UCD et répond aux spécifications techniques éditées par le Club Inter-Pharmaceutique (cf « la présentation unitaire des médicaments destinés aux établissements hospitaliers, formes orales sèches sous plaquettes thermoformées, décembre 1986 »).

Ce procédé est actuellement utilisé pour certaines spécialités.

Il est fortement recommandé de prévoir des conditionnements unitaires avec l'apposition du code en clair et à l'aide d'un marquage lisible par lecture automatique. Le marquage type Data Matrix déjà retenu pour le code CIP, est souhaitable pour le code UCD, compte tenu sa petite taille et de l'intérêt qu'il revêt, en permettant en particulier d'insérer des données utiles à la traçabilité des opérations, améliorant ainsi la sécurité thérapeutique du patient. En raison des modifications nécessaires à réaliser au niveau de l'équipement des lignes de production, la mise en place d'un marquage Data Matrix intégrant aussi le n° de lot et la date de péremption est à envisager selon un calendrier spécifique comme ceci a été pratiqué pour la marquage Data Matrix des conditionnements extérieurs prévu d'ici 2011.

Remarque : Une convention est envisagée entre le ministère de la santé et le Club inter-pharmaceutique afin de permettre la mise à disposition d'une base de données avec un lien entre le code UCD et le code CIP.

VIII. Modalités d'application et suivi

En cas d'absence de présentations en conditionnement unitaire pour les spécialités concernées, une demande d'ajout de présentation en conditionnement unitaire peut être effectuée auprès de l'Afssaps (DEMEB-département de la qualité pharmaceutique-unité demande de modifications d'AMM).

Un tableau récapitulatif des démarches à effectuer auprès de l'Afssaps pour le développement de présentations en conditionnement unitaire est joint en annexe.

Le développement d'un conditionnement unitaire nécessite des modifications qui peuvent correspondre à une ou plusieurs modifications mineures de type IA ou IB ou de type II, telles que définies à l'article R. 5121-41-2 du CSP et dans l'arrêté du 7 mars 2005 correspondant.

Les formalités administratives sont décrites aux articles R.5121-41-3, 4 et 5 du CSP. Dans certains cas, le développement de présentations unitaires sera considéré comme une extension de gamme (nouvelle forme pharmaceutique ou nouveau dosage).

Dans le cas de conditionnements primaires prédécoupés sur lesquels les mentions de l'étiquetage peuvent d'emblée être complétées sur chaque unité sans modification de la taille ni de la composition du matériau, ni du site de conditionnement, aucune approbation préalable de l'Afssaps n'est a priori pas nécessaire. Ceci sous réserve que, les mentions reproduites sur chaque conditionnement unitaire (alvéoles détachables d'un blister, par exemple) soient les mêmes que celles qui figuraient déjà sur la surface du conditionnement multidose (aluminium du blister). Le rajout du code UCD n'est pas considéré comme une modification d'AMM.

Par ailleurs, si le choix de l'industriel se porte sur un site de conditionnement autre que le site déclaré dans le dossier d'AMM, une demande d'ajout d'un site alternatif de conditionnement pourra être effectuée auprès de l'Afssaps auprès du même service, sur demande de modification de l'AMM par le titulaire. Cette modification correspond à une modification mineure de type IA ou I B telle que définie à l'article R. 5121-41-2 du CSP et dans l'arrêté du 7 mars 2005 correspondant.

1) Les médicaments présentés sous forme orale sèche

La disponibilité des conditionnements unitaires pour les trois catégories de forme orale sèche mentionnées en partie IV.1 est prioritaire. Il est nécessaire qu'un approvisionnement pour les futures campagnes d'achats soit rendu possible par les industriels dès que possible pour les formes non disponibles actuellement, compte tenu des délais incompressibles pouvant découler des activités de développement ou d'adaptation du processus de production.

2) Les formes autres que les formes orales sèches

Pour les formes autres que les formes orales sèches, il est hautement souhaitable que des conditionnements unitaires soient disponibles pour :

- les formes présentées en conditionnements unitaires actuellement non conformes au présent cahier des charges,
- les collyres et les solutions injectables contenant des substances vénéneuses.

Cette mise à disposition devrait se faire aussi rapidement que possible compte tenu des contraintes pouvant exister pour le développement et l'adaptation de la production, l'échéance pouvant se fixer au 1^{er} janvier 2010 sauf circonstances particulières dûment justifiées.

Il est rappelé qu'en cas de difficulté liée au développement de conditionnements unitaires, des dispositifs de délivrance en doses unitaires, plus pratiques et identifiées au nom de la spécialité devraient pouvoir être disponibles, le cas échéant.

3) Les formes fractionnables

Il est souhaitable que les industriels puissent développer, pour les formes sécables d'anticoagulants et de psychotropes, des présentations en conditionnement unitaire de nouveaux dosages correspondants à des fractions (quart, demi..) des spécialités sécables présentes sur le marché. Dans ce cas, une nouvelle demande d'AMM est à déposer auprès de l'Afssaps telle que définie par les dispositions de l'article R.5121-41-1 a) ou le cas échéant, pour les spécialités essentiellement similaires à une spécialité autorisée depuis au moins 10 ans en France à l'article R.5121-29 2°) c).

~ Abréviations et Glossaire ~

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CIP : Club Inter-Pharmaceutique

Code CIP : Code Identifiant Présentation

CSP : code de la santé publique

CSS : code de la sécurité sociale

DC : Dénomination Commune

DELIVRANCE : action de remettre des produits à une entité (unité de soins ou patient ambulatoire)

DEMEB : Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques de l'Afssaps

DG : Direction générale de l'Afssaps

DGS : Direction générale de la santé du ministère chargé de la santé

DHOS : Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins du Ministère chargé de la santé

DIE : Direction de l'inspection et des établissements de l'Afssaps

DISPENSATION du médicament (tiré de l'article R. 4235-48 du CSP): acte assuré par le pharmacien associant à la délivrance du médicament :

1°) l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe

2°) la préparation éventuelle des doses à administrer

3°) la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament

DISPENSATION A DELIVRANCE NOMINATIVE : acte qui consiste en une délivrance de doses Individualisées à un patient nommément désigné après analyse d'une ordonnance individuelle

DOSE UNITAIRE : unité de prise. Un conditionnement unitaire est assimilé à une dose unitaire s'il contient une unité de prise.

GHS: Groupe Homogène de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

LEEM : Les entreprises du médicament

MARQUAGE d'un conditionnement: symbolisation (ou représentation) permettant une lecture automatique apposé sur le conditionnement d'une spécialité pharmaceutique (exemple: code-barres permettant la lecture du code CIP, Data Matrix permettant la lecture du code CIP, du numéro de lot et de la date de péremption)

MEDICAMENT : définition prévue à l'article L. 5111-1 du CSP

PRESENTATION : conditionnement sous lequel une spécialité pharmaceutique est mis à disposition au public (exemple: médicament XX, boîte de 30 comprimés)

RECIPIENT (Pharmacopée Européenne) : Le récipient pour usage pharmaceutique est un article qui contient ou qui est destiné à contenir un produit et qui est, ou peut être, en contact direct avec celui-ci. La fermeture fait partie du récipient.

Le récipient est conçu pour permettre le prélèvement du contenu de façon appropriée à l'emploi auquel

il est destiné. Le récipient protège le contenu de l'environnement à des degrés variables selon la nature du produit et les risques auxquels il est exposé, tout en limitant la perte des composants.

Le récipient chimique ne doit exercer sur le contenu aucune action physique ou puisse altérer sa qualité au-delà des limites tolérées par les prescriptions officielles

- Terme Anglo-Saxon : Container.

RECIPIENT UNIDOSE (Pharmacopée Européenne) : Un récipient unidose est un récipient qui contient une quantité de préparation destinée à être utilisée une seule fois en totalité ou partiellement.

Pour les formes sèches, le terme pilulier est employé.

- Terme Anglo-Saxon : Single-Dose-Container

RECIPIENT MULTIDOSE (Pharmacopée Européenne) : Un récipient multidose contient une quantité suffisante de la préparation pour au-moins deux doses de la préparation.

- Terme Anglo-Saxon : Multidose Container
- Synonyme: pilulier

SPECIALITE PHARMACEUTIQUE : médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale (article L. 5111-2 du CSP)

SNPHPU : Syndicat national des pharmaciens praticiens hospitaliers et praticiens hospitaliers universitaires ou syndicat des pharmaciens hospitaliers

SNPGH : Syndicat national des Pharmaciens Gérants Hospitaliers

SURBUM : Département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments (DEMEB, Afssaps)

SYNPREPH : Syndicat national des pharmaciens des établissements publics de santé

TRACABILITE: Ensemble des procédures et des contrôles permettant de suivre un produit de sa fabrication à son administration au patient

UCD : Unité Commune de Distribution et/ou de Dispensation

~ Références bibliographiques ~

1. La présentation unitaire des médicaments destinés aux établissements hospitaliers, Cahier des charges, aspects techniques, Club inter- pharmaceutique, novembre 1984
2. Afssaps, Tarification à l'activité (T2A) et médicaments hors du groupe Homogène de Séjour (GHS), Info pratiques, dossier T2A
(http://afssaps.sante.fr/htm/3/t2a/html/t2a_alpha.htm)
3. Circulaire n°139 du 20 juillet 1951 relative au fonctionnement des pharmacies hospitalières (achat, contrôle, conservation et délivrance des médicaments)
4. Circulaire n°666 du 30 janvier 1986, relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier, BO n° 86/11bis du ministère se la solidarité de la santé et de la protection sociale
5. Ministère de la Santé et des solidarités, Prise en charge thérapeutique du patient hospitalisé, document de travail, direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, , 2004
(http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/secumed/circuit_medic.pdf)
6. MC WORONOFF-LEMSI et coll., Le médicament à l'hôpital , rapport de Mai 2003
7. Haute Autorité de santé, Organisation du circuit du médicament en établissement de santé, Organisation du circuit du médicament en établissement de santé, Oncologie (2006), 8 (9), pages 863-869
8. Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, draft, European Commission, enterprise and industry directorate-general, September 2006
(http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2006/09_2006/readability_consultation_2006_09_25.pdf)
9. Arrêté royal concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire, 14 décembre 2006, Moniteur Belge du 22 décembre 2006, service public fédéral sante publique, sécurité de la chaine alimentaire et environnement, pp74016- 74216
10. Unit Dose labelling for Solid and Liquid Oral Dosage Forms, FDA, sec. 430.100, 2/1/84
(http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgdrg/cpg430-100.html)
11. Expiration Dating of Unit Dose Repackaged Drugs, sec. 480.200,FDA, 2/1/84, revised 3/95
(http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgdrg/cpg480-200.html)
12. guidance expiration Dating of unit-dose Repackaged drugs: compliance policy guide , FDA, U.S Department of health and human Services, center for Drug Evaluation and research, mai 2005 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/6169dft.htm>)
13. Summary of presentation at the Food and Drug Administration's , July 26, 2002 public meeting on bare code labelling for drugs , American Society of health-system Pharmacists
(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/Oct02/102102/8003537f.doc>)
14. FDA Rule Requires Bar Codes on drugs and bloods to help Reduce Errors,
(<http://www.fda.gov/oc/initiatives:barcode-sadr>)
15. Greater New York Hospital Association (GNNYHA), 10 juin 2003
(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/Jun03/061203/02n-0204-c000055-01-vol14.pdf>)
16. Healthcare Information and Management Systems Society (HISMS) , aout 2005

www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05d0202/05D-0202-EC3-Attach-1.pdf)

17. Anti-counterfeit drug Initiative-public Meeting, October 2003, p5
(<http://www.fda.gov/oc/initiatives/counterfeit/oct2003meeting/panel3.html>)
18. Standard Terms, pharmaceutical dosage forms, Route of administration, Containers, EDQM, Conseil de l'Europe, 5th Edition, 2004
19. Creation of a better medication safety culture in Europe : Building up safe medication practices , Expert group on safe medication Practices (P-SP-PH :SAFE), 2006
(www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/Medication%20Safety%20report.pdf)
20. A guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, European Directorate-General III, Industry, pharmaceutical committee, September 1998, proposed date for coming into operation, Janvier 1999.
21. Afssaps, Recommandations relatives à l'harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments, version 2-décembre 2006
(http://afssaps.sante.fr/hm/10/morphine/reco_harmonisation_etiquetage.htm)
22. Le système international d'unités SI, Bureau international du poids et des mesures, Organisation intergouvernementale de la Convention du Mètre, 8ème édition, 2006.
(http://www.bipm.org/utis/common/pdf/si_brochure_8_fr.pdf)
23. EMEA, Human Medicines - Quality Review of Documents, Product Information templates,
(<http://www.emea.europa.eu/htms/human/grd/grdtemplate.htm>)