



GUIDE DE RECOMMANDATIONS DE DISPOSITIFS MÉDICAUX

**Préparation & Administration
des Médicaments à Risques
pour le Personnel et l'Environnement**



EURO PHARMAT - Hôtel Dieu - TSA 80035 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. : 05 61 77 83 70 - Fax : 05 61 77 83 64 - mèl : europharmat@wanadoo.fr



Juillet 2007





Recommandations pour l'utilisation des dispositifs médicaux destinés à la préparation et à l'administration parentérale des médicaments à risque pour le personnel et l'environnement

Document élaboré à l'initiative d'Europharmat et du GERPAC

Comité de rédaction

Sylvie Crauste-Manciet	Pharmacien, MCU-PH (Paris Descartes-CHI Poissy Saint Germain-en-Laye)
Bertrand Décaudin	Pharmacien, PH (CH Dunkerque)
Laurence Escalup	Pharmacien, PH (Institut Curie)
Charlotte Gourio	Pharmacien, PH (CHU Caen)
Pascal Odou	Pharmacien, PU-PH (Lille II- CH Dunkerque)
Jean Vigneron	Pharmacien, PH (CHU Nancy)

Comité de relecture

Denis Brossard	Pharmacien, PU-PH (Paris Descartes-CHI Poissy Saint Germain-en-Laye)
Jean-Marie Canonge	Pharmacien, PH (CHU Toulouse)
Dominique Dautel	Pharmacien, PH (CH de Valenciennes)
Gael Grimandi	Pharmacien, PU-PH (CHU Nantes)
Pascal Hild	Pharmacien, PH (CH de Roanne)
Pascal Rohrbach	Pharmacien, PH (CH de Verdun)
Dominique Thiveaud	Pharmacien, PH (CHU Toulouse)

Sommaire

PREAMBULE.....	5
GLOSSAIRE	6
1 GENERALITES	7
1.1 MATERIAUX UTILISES	7
1.2 ENVIRONNEMENT D'UTILISATION.....	7
1.2.1 Marquage CE.....	7
1.2.2 Formation.....	7
1.2.3 Limitation du mésusage.....	7
1.2.4 Matériovigilance	8
1.3 CONNEXIONS	8
2 CARACTERISTIQUES GENERALES DES SYSTEMES DE PREPARATION DES MEDICAMENTS A RISQUE TOXIQUE	9
2.1 DISPOSITIFS MEDICAUX CONCERNES.....	9
2.2 CONDITIONNEMENT DES DISPOSITIFS MEDICAUX.....	9
2.3 DISPOSITIF D'ACCES AU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE LA SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	9
2.3.1 Réduction de l'aérosolisation.....	9
2.3.2 Respect de l'asepsie	9
2.3.3 Sécurité d'utilisation	9
2.3.4 Capacité de prélèvement	10
2.3.5 Universalité d'utilisation.....	10
2.3.6 Intérêt de la filtration	10
2.3.6.1 Filtration particulaire de la solution.....	10
2.3.6.2 Filtration stérilisante de la solution (0,2µm à 0,22µm).....	10
2.3.6.3 Filtration de l'air.....	10
2.3.7 Précision du prélèvement	10
2.4 DISPOSITIF D'ACCES AU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE LA PREPARATION.....	11
2.4.1 Universalité d'utilisation.....	11
2.4.1.1 Cas général	11
2.4.1.2 Remarque concernant les poches de perfusion	11
2.4.2 Maintien de la stérilité de la préparation.....	11
2.4.3 Sécurité d'utilisation	11
2.4.4 Réduction de la contamination chimique	11





Sommaire (suite)

2.5 PRESENTATION DE LA PREPARATION DELIVREE A L'INFIRMIERE..... 11

3 CARACTERISTIQUES GENERALES DES SYSTEMES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS
A RISQUE TOXIQUE PAR VOIE PARENTERALE..... 12

3.1 DISPOSITIFS MEDICAUX CONCERNES..... 12

3.2 SYSTEME DE REGLAGE DU DEBIT 12

3.3 MONTAGE DE LA LIGNE D'ADMINISTRATION PARENTERALE 14

3.4 LIGNE D'ADMINISTRATION PARENTERALE 14

3.4.1 Connexion et rinçage 14

3.4.1.1 Connexion du contenant à la ligne d'administration parentérale..... 14

3.4.1.2 Connexion de la ligne d'administration parentérale 15

3.4.1.3 Rinçage de la ligne d'administration parentérale..... 15

3.4.1.4 Déconnexion de la ligne d'administration parentérale..... 15

3.5 REMARQUES CONCERNANT LES SERINGUES 15

3.6 REMARQUES CONCERNANT LES DIFFUSEURS PORTABLES..... 15

3.7 REMARQUES CONCERNANT LES RESERVOIRS POUR POMPES PORTABLES..... 15

ANNEXES 16

I. VALIDATION DE LA STABILITE DES MEDICAMENTS A RISQUE TOXIQUE DANS UN DISPOSITIF MEDICAL
ET DE LA COMPATIBILITE CONTENANT-CONTENU D'UN DISPOSITIF MEDICAL AVEC LES MEDICAMENTS
A RISQUE TOXIQUE..... 17

II. VALIDATION DES VOLUMES DE RINÇAGE DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE PERFUSION..... 19

III. VALIDATION ET QUANTIFICATION DE LA REDUCTION DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE INDUITE
PAR L'UTILISATION D'UN DISPOSITIF DE TRANSFERT..... 19

IV. VALIDATION DE L'ABSENCE DE CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE INDUITE PAR L'UTILISATION
D'UN DISPOSITIF DE TRANSFERT..... 20

V. DÉTERMINATION DE LA CAPACITÉ À PRÉLEVER L'INTÉGRALITÉ DE LA SOLUTION CONTENUE DANS
UN FLACON 20

RÉFÉRENCES 21





Glossaire

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans le présent guide.

Ces termes peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

Dispositif de transfert ou d'administration en circuit fermé (système clos)	<i>Dispositif qui empêche mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux notamment microbiologiques et chimiques dans le système et le transfert d'agents toxiques sous forme vapeur, liquide ou solide à l'extérieur du dispositif.</i>
Interactions contenant (matières principales et adjuvantes)/contenu (principe actif et excipients)	<i>Libération (extraction ou désorption) dans le contenu de molécules issues du contenant Adsorption et/ou absorption des molécules du contenu sur le contenant Modification des propriétés mécaniques du contenant à la suite de l'exposition au contenu</i>
Ligne d'administration	<i>Ensemble des dispositifs médicaux situés entre le médicament prêt à l'administration et le dispositif d'accès invasif au patient</i>
Multiconditionnement	<i>Présentation intégrant plusieurs unités d'un même dispositif dans un même conditionnement primaire</i>
Rinçage	<i>Opération qui consiste à éliminer le médicament résiduel restant en solution dans le dispositif médical. Cette opération diffère de l'éluion d'une substance absorbée ou adsorbée.</i>
Solution ou Solvant de dilution	<i>Liquide stérile spécifié pour usage parentéral utilisé pour la préparation d'un médicament.</i>
Solution ou Solvant de reconstitution	<i>Liquide stérile spécifié pour usage parentéral utilisé au cours de la reconstitution d'un médicament présenté sous forme de lyophilisat. Sa composition est précisée dans le RCP.</i>
Stabilité physico-chimique	<i>Durée pendant laquelle le médicament conserve son intégrité sur les plans qualitatif et quantitatif.</i>
Valve bidirectionnelle	<i>Dispositif de connexion normalisée sans aiguille doté d'un système de valve destiné à empêcher tout écoulement de liquide lors des phases de connexions et de déconnexions</i>



1 Généralités

1.1 Matériaux utilisés

Les matériaux de tous les dispositifs utilisés doivent avoir fait l'objet d'études de validation des compatibilités contenant/contenu avec les médicaments à risque toxique utilisés dans l'établissement.

Ces études sont réalisées sur les dispositifs mis sur le marché par le fabricant. Elles doivent être accompagnées d'études garantissant le maintien des performances du dispositif médical au terme des études de compatibilité. La persistance des performances consiste essentiellement dans le maintien des caractéristiques mécaniques et des fonctionnalités du dispositif.

Tous les dispositifs médicaux susceptibles d'être en contact avec des médicaments formulés avec des excipients à risque d'interaction (i.e. solvants non aqueux, tensio-actifs, émulsions) doivent être spécifiquement validés pour cet usage.

Les matériaux à employer doivent permettre de couvrir toutes les utilisations. Ils doivent avoir, si possible, une totale transparence pour les principes actifs non photosensibles. Pour les principes actifs photosensibles, les matériaux utilisés doivent assurer une protection contre des rayons ultraviolets pendant toute la durée d'utilisation tout en permettant une vision du contenu.

Si l'emploi de filtre est recommandé, la compatibilité physico-chimique doit avoir été démontrée au préalable.

1.2 Environnement d'utilisation

1.2.1 Marquage CE

Les dispositifs médicaux concernés par ces recommandations doivent être pourvus du marquage CE. Les destinations validées dans le cadre du marquage CE doivent correspondre à l'utilisation finale de ces dispositifs.

1.2.2 Formation

L'utilisation des dispositifs médicaux concernés par ces recommandations implique une formation de l'ensemble des utilisateurs afin de promouvoir leur bon usage conformément aux préconisations du fabricant et aux protocoles en vigueur dans l'établissement.

Le contenu de cette formation fait l'objet d'une validation médicale et pharmaceutique.

Cette formation est reproduite pour tout nouvel utilisateur et périodiquement pour l'ensemble des utilisateurs. Cette formation fait l'objet d'une traçabilité.

1.2.3 Limitation du mésusage

Les dispositifs médicaux concernés par ces recommandations répondent à des exigences de simplicité, de sécurité et d'universalité. Leur ergonomie doit limiter toute dérive d'utilisation de nature à remettre en cause leur bénéfice en termes de prévention des contaminations chimiques et/ou microbiologiques.





1.2.4 Matérovigilance

Les règles de matériovigilance s'appliquent à ces dispositifs médicaux. Tout dysfonctionnement imputable à un de ces dispositifs doit faire l'objet d'un signalement. Une procédure spécifique est rédigée permettant la gestion des dispositifs médicaux faisant l'objet d'un signalement (identification, transport et conservation des DM exposés à des médicaments à risque toxique).

1.3 Connexions

Les dispositifs médicaux utilisés doivent minimiser le risque de fuites et de déconnexions accidentelles. L'utilisation de connexion de type luer verrouillable (luer-lock) est exigée.

En cas de montage complexe, des valves anti-retour sont recommandées afin de limiter les circulations à contre-courant.

L'utilisation de connexion sans aiguille est à privilégier pour réduire les risques de piqûre.

L'utilisation de dispositifs conçus pour diminuer les risques de contaminations microbiologique et chimique est recommandée. La possibilité de réalisation d'un circuit fermé est un des critères de choix de ces dispositifs.



2 Caractéristiques générales des systèmes de préparation des médicaments à risque toxique

2.1 Dispositifs médicaux concernés

Les dispositifs médicaux concernés sont essentiellement les seringues, les aiguilles, perforateurs avec prise d'air incorporée, les prises d'air, les valves bidirectionnelles, les adaptateurs (i.e seringue/seringue), les robinets, les poches vides, les obturateurs et les filtres.

2.2 Conditionnement des dispositifs médicaux

Le conditionnement des dispositifs médicaux utilisés en isotechnie doit éviter le passage d'agents de stérilisation de contact par vaporisation de gaz (acide peracétique ou peroxyde d'hydrogène). Cette donnée doit être documentée par le fabricant.

Le multiconditionnement permet une diminution de la contamination particulaire et une réduction des déchets.

2.3 Dispositif d'accès au conditionnement primaire de la spécialité pharmaceutique

2.3.1 Réduction de l'aérosolisation

Les dispositifs d'accès au conditionnement primaire de la spécialité pharmaceutique doivent permettre de réduire les phénomènes d'aérosolisation contribuant à la contamination chimique de l'environnement. La prise d'air est une mesure minimale afin de limiter les phénomènes d'aérosolisation.

2.3.2 Respect de l'asepsie

En cas d'utilisation d'aiguille, les aiguilles à biseau spécial permettant de limiter le carottage des bouchons doivent être préférées.

En cas d'utilisation d'un perforateur avec prise d'air intégrée celui-ci ne devra pas être retiré du conditionnement primaire de la spécialité pharmaceutique y compris lors de la phase d'élimination.

Les données de conservation microbiologique des flacons entamés, perforateur en place, doivent être fournies par le fabricant du dispositif.

2.3.3 Sécurité d'utilisation

L'ergonomie d'utilisation des dispositifs médicaux concourt à leur sécurité d'utilisation. En particulier, les dispositifs médicaux utilisés doivent permettre de garantir un débit de prélèvement et d'injection suffisant. Le fabricant doit fournir les débits maxima autorisés avec chaque dispositif.

Afin de limiter les risques d'accidents par piqûre, les dispositifs utilisés devront présenter un caractère non piquant (perforateur métallique à biseau émoussé ou perforateur plastique).



2.3.4 Capacité de prélèvement

Les dispositifs médicaux perforateurs (type « spike ») utilisés doivent permettre le prélèvement de la totalité de la solution présente dans le conditionnement primaire de la spécialité pharmaceutique. Les données validant cet aspect doivent être fournies par le fabricant.

2.3.5 Universalité d'utilisation

Il doit exister une adéquation entre le diamètre externe du perforateur avec prise d'air intégrée et le diamètre du bouchon. Cette adéquation doit tenir compte de la résistance du bouchon.

Il doit exister une compatibilité documentée entre le matériau du perforateur et les solvants utilisés en particulier en cas d'utilisation de solvant non aqueux. Cet aspect doit être validé par le fabricant.

2.3.6 Intérêt de la filtration

Il convient de vérifier systématiquement la compatibilité des filtres utilisés avec les solutions filtrées.

2.3.6.1 Filtration particulière de la solution

Il n'existe pas de publications montrant un intérêt à filtrer systématiquement toutes les solutions préparées à l'aide d'un filtre de porosité 0,45µ-0,8µ.

Dans certains cas qui dépendent de la spécialité pharmaceutique et/ou de la voie d'administration (injections intraveineuses directes et intrathécales), il peut être envisagé une filtration particulière.

2.3.6.2 Filtration stérilisante de la solution (0,2µm à 0,22µm)

Il n'existe pas de publications montrant un intérêt à réaliser une filtration stérilisante systématique de toutes les solutions préparées.

2.3.6.3 Filtration de l'air

- Filtration stérilisante (0,2µm à 0,22µm)

La filtration stérilisante de l'air ne se justifie pas dans le cas d'une manipulation au sein d'une zone d'atmosphère contrôlée de classe A (ISO 5).

- Filtration au charbon

Les filtres au charbon permettent une rétention des vapeurs chimiques pendant un temps donné et pour une charge donnée. Ces éléments doivent avoir fait l'objet d'une validation par le fabricant.

2.3.7 Précision du prélèvement

Le volume de la seringue doit être adapté au volume prélevé. Il a été montré que le risque d'erreur est majoré lorsque les volumes prélevés sont éloignés du volume nominal de la seringue.

La qualité des graduations doit être conforme aux normes en vigueur.



2.4 Dispositif d'accès au conditionnement primaire de la préparation

2.4.1 Universalité d'utilisation

2.4.1.1 Cas général

Il doit exister une adéquation entre le dispositif et le conditionnement primaire de la préparation.

Il doit exister une compatibilité documentée entre les matériaux du dispositif d'accès et les solvants utilisés en particulier en cas d'utilisation de solvant non aqueux. Cet aspect devra avoir été validé par le fabricant du dispositif.

2.4.1.2 Remarque concernant les poches de perfusion

Les connectiques utilisées seront préférentiellement de conicité luer verrouillable afin de garantir la sécurité de la connexion et l'universalité des raccords et de limiter le risque de perforation de la poche de perfusion.

En cas d'utilisation d'un perforateur, les forces de connexion entre le dispositif médical et le site de perfusion des poches utilisées doivent être évaluées selon les recommandations de la norme ISO 15747. Elles ne doivent pas dépasser 200N. Ces données sont fournies par le fabricant des poches de perfusion.

2.4.2 Maintien de la stérilité de la préparation

Le dispositif utilisé doit minimiser les risques de contamination microbiologique de la préparation.

2.4.3 Sécurité d'utilisation

Les dispositifs médicaux utilisés doivent garantir des débits de prélèvement et d'injection autorisant une sécurité d'utilisation. Le fabricant doit fournir les débits maxima autorisés avec chaque dispositif.

Afin de limiter tous les incidents de type piqûre des utilisateurs, les dispositifs utilisés devront présenter un caractère non piquant (perforateur métallique à biseau émoussé ou perforateur plastique).

2.4.4 Réduction de la contamination chimique

Les dispositifs d'accès au conditionnement primaire de la préparation doivent permettre de réduire les phénomènes d'aérosolisation contribuant à la contamination chimique de l'environnement.

2.5 Présentation de la préparation délivrée à l'infirmière

Les dispositifs médicaux utilisés doivent permettre une présentation de la préparation délivrée à l'infirmière qui limite tout contact avec le médicament à risque toxique lors de la connexion et de la déconnexion.

L'emballage étanche est une mesure de protection supplémentaire permettant de sécuriser le transport.

3 Caractéristiques générales des systèmes d'administration des médicaments à risque toxique par voie parentérale

Le choix d'un système de perfusion des médicaments est motivé par des contraintes liées à l'optimisation de la thérapeutique telles que le contrôle strict du débit de perfusion et/ou le choix de dispositifs dont les matériaux réduisent les interactions contenant-contenu.

3.1 Dispositifs médicaux concernés

Ces recommandations concernent l'ensemble des dispositifs médicaux destinés à la perfusion des médicaments. Il s'agit principalement des perfuseurs, seringues, réservoir pour pompe, tubulures pour pompe, diffuseurs portables, prolongateurs, filtres, rampes, robinets.

3.2 Système de réglage du débit

Le réglage du débit peut être obtenu par différents moyens actifs ou passifs non équivalents.

Le choix d'un système de réglage du débit doit tenir compte de sa performance intrinsèque et de ses conditions d'utilisation.

Les performances des perfuseurs par gravité en terme de réglage et les capacités de maintien dans le temps du débit prescrit sont inférieures à celles des pompes à réglage de débit, des pousse-seringues et des diffuseurs portables.

Concernant les perfuseurs par gravité, la norme EN ISO 8536-4 impose :

- Une précision du compte-gouttes telle que 20 gouttes d'eau (perfuseur standard) ou 60 gouttes d'eau (perfuseur dit de précision) à un débit de 50 ± 10 gouttes/min correspondent à $1\text{ml} \pm 0,1\text{ml}$.

La précision du régulateur de débit ne fait pas l'objet de prescriptions dans la norme.

Les régulateurs de débit dit de précision n'ont pas fait la preuve de leur intérêt en terme d'amélioration de la précision du débit mais peuvent contribuer à une amélioration de la régularité du débit. En l'absence de référentiels, ce dernier point est dispositif dépendant.

Dans le cas des perfuseurs par gravité, les facteurs influant l'exactitude du débit de perfusion sont nombreux :

- Facteurs liés au perfuseur
 - chambre compte-goutte (variation de la taille et de la forme des gouttes),
 - position de la chambre compte-gouttes,
 - qualité de la roulette de régulation du débit,
 - propriétés mécaniques du tube (fluage),
 - obstruction du dispositif d'entrée d'air,

- Facteurs liés à la solution perfusée
 - viscosité de la solution,
 - température,
- Facteurs liés au patient
 - variation de la pression veineuse du patient,
 - présence d'un thrombus dans le site d'accès veineux,
 - mouvement du patient,
- Autres facteurs
 - position de la poche par rapport au patient,
 - présence d'une plicature sur la ligne d'administration parentérale,
 - présence d'éléments particuliers sur la ligne d'administration parentérale (filtre),
 - diamètre du cathéter ou de l'abord vasculaire,
 - exactitude du débit initial et vérification du débit en cours de perfusion,
 - site d'accès veineux.

Ces facteurs sont responsables d'une inexactitude du débit de perfusion parfois supérieure à 20% pouvant conduire, pour les molécules ayant des demi-vies relativement courtes, en une augmentation du T_{max} et une diminution du C_{max} potentiellement iatrogènes.

Les prescriptions des normes concernent différents types de mesure :

- Le débit instantané défini comme *le rapport en ml/h entre un volume administré et le temps nécessaire pour l'administrer* ;
- Le débit moyen défini comme *le rapport en ml/h entre le volume nominal et le temps nécessaire (mesuré) pour l'administrer* ;
- Le débit moyenné comme *le rapport en ml/h entre un volume administré pendant une fenêtre d'observation et la durée de cette fenêtre d'observation (intervalle de temps Δt_p). Le débit moyenné doit être déterminé pour toutes les valeurs possibles de Δt_p .*

Concernant les pompes à réglages de débit, la norme NF S 90-250 impose :

- Un écart maximal du débit moyenné sur 5 minutes ou plus qui ne doit pas excéder 5% du débit nominal ;
- Un débit moyen sur une heure qui ne doit pas varier de $\pm 5\%$, en cas de perfusion sur une longue période ;
- Une exactitude sur le volume qui doit être meilleure que $\pm 5\%$, si la pompe affiche le volume total perfusé ou à perfuser.

Concernant les diffuseurs portables, la norme NF S 93-025 impose :

- Un débit moyen ayant une tolérance de $\pm 15\%$ par rapport au débit nominal ;
- Pour les diffuseurs à débit modulable, une tolérance de $\pm 20\%$;
- Un débit instantané ayant une tolérance de $\pm 50\%$ par rapport au débit nominal.



Concernant les pousse-seringues, la norme NF S 90-251 impose :

- Une limite d'erreur tolérée sur le débit délivrée de $\pm 3\%$ lors de l'utilisation de seringues recommandées par le fabricant du pousse-seringues et conforme aux normes en vigueur.

De plus, la norme NF EN ISO 7886-2 concernant les seringues pour pousse-seringues impose :

- Une variation maximale du débit moyenné sur 2 minutes de $\pm 5\%$ et du débit moyenné sur 5 minutes de $\pm 2\%$ pour la validation des seringues.

Le lien entre l'inexactitude sur le débit de perfusion et l'évolution des taux sanguins médicamenteux voire l'efficacité d'une thérapeutique n'a fait l'objet que peu d'études publiées (tobramycine et gentamicine) dont aucune, à notre connaissance, n'avait pour objet des médicaments anticancéreux.

Le choix du type d'administration (actif ou passif) doit faire partie intégrante de la prescription médicale.

3.3 Montage de la ligne d'administration parentérale

Si l'emploi de filtre est recommandé, il est préférable de le placer à proximité immédiate de la solution à filtrer. Si l'emploi de filtre est recommandé, la compatibilité physico-chimique doit avoir été démontrée au préalable.

La ligne d'administration parentérale doit minimiser les volumes résiduels.

La ligne d'administration doit être réservée aux médicaments de la cure de chimiothérapie anticancéreuse voire à d'autres médicaments dont les compatibilités ont été validées.

La fréquence de changement du système de perfusion doit minimiser le risque de contaminations microbiologiques et chimiques.

Le système doit être retiré, de préférence, non démonté, dans son intégralité afin d'éviter les risques de contamination chimique.

3.4 Ligne d'administration parentérale

3.4.1 Connexion et rinçage

3.4.1.1 Connexion du contenant à la ligne d'administration parentérale

La connexion du produit fini à la ligne d'administration parentérale doit limiter le risque de contact chimique.

Différents moyens techniques sont envisageables dans le cas des préparations conditionnées en poche :

- Soit le perfuseur est connecté au moment de la préparation au niveau de la pharmacie, il est alors purgé avec le solvant (ou la solution) utilisé pour la dilution du principe actif. Cette technique suppose de connaître le type de perfuseur (gravité ou pompe, type de pompe) à monter lors de la préparation.
- Soit un prolongateur est monté, il est alors purgé ou non (selon les indications du fabricant) avec un solvant (ou une solution), de préférence celui utilisé pour la dilution du principe actif.



3.4.1.2 Connexion de la ligne d'administration parentérale

Lors du branchement de la ligne d'administration parentérale au patient, le personnel infirmier ne doit pas être exposé au médicament à risque toxique.

3.4.1.3 Rinçage de la ligne d'administration parentérale

La procédure de rinçage de la ligne d'administration parentérale doit permettre de garantir l'administration de l'intégralité de la dose de principe actif préparée et d'éviter le contact entre le personnel infirmier et le médicament à risque toxique lors de la déconnexion.

- La procédure de rinçage doit éviter tout désassemblage de la ligne.
- Le volume minimal de rinçage doit être supérieur au volume résiduel de la ligne, en tenant compte de l'ensemble des dispositifs.
- Le rinçage s'effectue avec un solvant (ou une solution), de préférence celui utilisé pour la dilution du principe actif.

3.4.1.4 Déconnexion de la ligne d'administration parentérale

Lors de la déconnexion de la ligne d'administration parentérale du patient, le personnel infirmier ne doit pas être exposé au médicament à risque toxique.

L'élimination des déchets doit suivre la réglementation en vigueur.

3.5 Remarques concernant les seringues

La seringue peut être munie d'un ou plusieurs dispositifs médicaux (prolongateur, valve bidirectionnelle...) permettant de limiter la contamination chimique lors de la connexion et de la déconnexion.

Les pousse-seringues (moniteurs de seringue auto pulsée - SAP) sont calibrés en fonction des seringues habituellement utilisées dans l'établissement. Dans le cas où les seringues destinées à l'administration de médicaments à risque toxique par SAP diffèrent de celles habituellement utilisées dans l'établissement, il est nécessaire de s'assurer de leur compatibilité avec les SAP voire de reprogrammer les SAP.

3.6 Remarques concernant les diffuseurs portables

La tubulure de connexion du diffuseur portable au patient doit être préalablement purgée par un solvant (ou une solution) de préférence celui utilisé pour la dilution du principe actif.

Le diffuseur portable peut être muni d'un ou plusieurs dispositifs médicaux (prolongateur, valve bidirectionnelle...) permettant de limiter la contamination chimique lors de la connexion et de la déconnexion.

3.7 Remarques concernant les réservoirs pour pompes portables

La tubulure de connexion de la pompe au patient devrait être préalablement purgée par un solvant (ou une solution) de préférence celui utilisé pour la dilution du principe actif.

La ligne peut être munie d'un ou plusieurs dispositifs médicaux (prolongateur, valve bidirectionnelle...) permettant de limiter la contamination chimique lors de la connexion et de la déconnexion.

Annexes

• Aspects méthodologiques

Les indications des annexes suivantes sont de nature à orienter la méthodologie des études de validation des dispositifs médicaux. Toute donnée issue de ces études sera accompagnée de la description de la méthode de détection, sa sensibilité, sa reproductibilité et sa répétabilité.

Les dispositifs sont validés dans les conditions d'utilisation recommandées par le fabricant.

L'aiguille associée à une prise d'air est prise comme référence de comparaison pour l'évaluation des dispositifs médicaux de préparation.

Le perfuseur simple ou la seringue 3 pièces, en fonction du dispositif étudié, sont pris comme référence de comparaison pour l'évaluation des dispositifs médicaux de perfusion.

- Validation de la stabilité des médicaments à risque toxique dans un dispositif médical et de la compatibilité contenant-contenu d'un dispositif médical avec les médicaments à risque toxique
- Détermination du volume de rinçage selon les dispositifs médicaux
- Validation et quantification de la réduction de la contamination chimique induite par l'utilisation d'un dispositif de transfert
- Validation de l'absence de contamination microbiologique induite par l'utilisation d'un dispositif de transfert
- Détermination du volume de prélèvement d'un flacon à l'aide d'un dispositif de prélèvement

I. Validation de la stabilité des médicaments à risque toxique dans un dispositif médical et de la compatibilité contenant-contenu d'un dispositif médical avec les médicaments à risque toxique

1. Conditions expérimentales des études

Le nombre d'échantillons doit être au minimum de 3 par condition. La température doit être suivie et enregistrée au cours de l'étude. Elle doit être quantifiée. Il faut éviter les termes :

température ambiante, réfrigérateur ou congélateur mais préciser la fourchette de température de l'étude par exemple +23 +25°C, +4 +8°C, -20°C.

La nature du contenant doit être clairement décrite (i.e. pour une poche en multicouche avec du polyéthylène au contact de la solution, ne pas écrire simplement « polyoléfine »).

Les conditions d'illumination doivent être précisées (protection de la lumière, lumière du jour, lumière fluorescente, alternance jour/nuit).

Les concentrations de principe actif et la nature du solvant (ou de la solution) utilisées pour la réalisation de l'étude font l'objet d'une description exhaustive.

L'analyse nécessite la connaissance de la composition chimique du dispositif fourni par le fabricant. Les polymères doivent être caractérisés et ne pas simplement répondre à des appellations génériques.

L'analyse des données du RCP, de la notice du fabricant et de la littérature est indispensable et préalable à toute évaluation.

Les méthodes doivent être validées en terme de linéarité, reproductibilité intra-essai, reproductibilité inter-essai et spécificités par rapport aux produits de dégradation. Pour ces dernières données, le principe actif devra subir une dégradation forcée de manière à obtenir un chromatogramme présentant une partie du médicament intact avec les produits de dégradation clairement séparés.

La stabilité d'une solution doit être validée physiquement et chimiquement.

2. Stabilité physique

L'étude de la stabilité physique utilise l'évaluation des caractères organoleptiques, la recherche de particules non visibles à l'œil nu ainsi que d'autres types de mesures.

⇒Caractères organoleptiques (observation visuelle)

- Couleur
- Limpidité : recherche de particules visibles à l'œil nu
- Recherche de formation de gaz

⇒Recherche de particules non visibles à l'œil nu

- Turbidimétrie
- Comptage de particules
- Examen microscopique

⇒Autres mesures

- pH (apporte une information supplémentaire toutefois aucune valeur seuil n'est consensuelle)
- Osmolalité



3. Stabilité chimique

Sauf exceptions justifiées, elle doit être évaluée en utilisant une méthode séparative. La chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) est la méthode de choix. D'autres méthodes séparatives peuvent être utilisées comme l'HPTLC (High Performance Thin Layer Chromatography) ou l'HPCE (High Performance Capillary Electrophoresis).

Les méthodes non séparatives comme la spectrophotométrie UV-visible ne sont pas recommandées.

La mesure du poids au cours du temps peut permettre d'évaluer l'évaporation de la solution au travers de certains contenants surtout dans les études à 37°C.

Dans le cas des molécules biologiques (anticorps monoclonaux, interférons ...), l'étude de stabilité peut faire appel à des méthodes analytiques complexes.

4. Recherche de contaminants provenant du contenant

La recherche d'éventuels contaminants provenant du contenant doit être effectuée. (i.e. docétaxel en poches PVC, lignes de perfusion en multicouches).

5. Compatibilité contenant-contenu

L'évaluation de la contamination contenant-contenu utilise des méthodes analytiques similaires à celles utilisées pour l'évaluation de la stabilité. Les études réalisées doivent permettre de qualifier (temps et charge d'exposition) et de quantifier les phénomènes d'absorption, d'adsorption et d'extraction.

Références spécifiques

- ICH Guideline Q1E - Evaluation of stability data. *disponible sur www.ich.org*
- ICH Guideline Q2A - Text on validation of analytical procedures. *disponible sur www.ich.org*
- ICH Guideline Q2B - Validation of analytical procedures: methodology. *disponible sur www.ich.org*
- ICH Guideline Q5C - Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/ biological products. *disponible sur www.ich.org*
- Hagan RL. High-performance liquid chromatography for small-scale studies of drug stability. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 2162-2175.
- Bakshi M. Development of validated stability-indicating assay methods - critical review. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 28, 6: 1011-1040.



II. Validation des volumes de rinçage des dispositifs médicaux de perfusion

L'objectif de la validation d'un volume de rinçage est d'une part de garantir l'administration complète d'un médicament et d'autre part de garantir l'absence de contamination chimique lors du retrait du dispositif par le personnel de soins.

La méthode proposée utilise un traceur dilué dans une poche connectée au dispositif médical à tester. Les principales étapes consistent en la réalisation du montage du système, la purge du dispositif avec la solution de traceur (la purge de la ligne doit se faire selon les recommandations du fabricant notamment concernant le volume de remplissage de l'éventuelle chambre compte-goutte) et enfin le rinçage avec un solvant (ou une solution) n'interférant pas avec le dosage du traceur.

Le résultat attendu est la mesure du volume pour lequel le traceur devient non détectable par la méthode choisie. Les données de validation analytique de la méthode doivent être précises.

L'essai sera réalisé au minimum trois fois par dispositif testé.

III. Validation et quantification de la réduction de la contamination chimique induite par l'utilisation d'un dispositif de transfert

Différentes méthodologies sont proposées pour mesurer l'efficacité d'un dispositif en terme de réduction de la contamination chimique. Il n'existe pas de données de correspondance entre ces différentes méthodes. Ont été décrites :

- L'utilisation de traceurs fluorescents tels que le dichlorure de quinine ou le Tinopal-CBS ;
- L'utilisation de vapeurs de tétrachlorure de titane ;
- Le dosage d'agents cytotoxiques tels que le cyclophosphamide par prélèvements de surface et d'air associés.

Le dispositif sera testé dans les conditions réelles d'utilisation permettant notamment de valider le nombre maximal d'utilisation du dispositif en place sur le flacon.

L'essai sera réalisé au minimum 3 fois par dispositif testé.

Références spécifiques

- Ing R, Sadeghipour F, Ing H, Bonnabry P. Utilisation d'un marqueur fluorescent pour simuler la contamination durant la reconstitution d'un cytotatique. Congrès annuel GSASA, Zurich 24-25 novembre 2005
- Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, Vermeulen R. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg.* 2000; 44(7): 551-60
- Au C, Jorgeson J, Smith B. Evaluation of vial transfer devices for containment of hazardous drug vapors. ASHP Midyear Clinical Meeting, Anaheim, 3-7 Décembre 2006
- Sessink PJM, Rolf MAE, Ström L, Friberg A. Evaluation of the PhaSeal hazardous drug containment system. *Hosp Pharm.* 1999; 34 1311-17



IV. Validation de l'absence de contamination microbiologique induite par l'utilisation d'un dispositif de transfert

Différentes méthodes de détections microbiologiques peuvent être utilisées pour mesurer l'efficacité d'un dispositif en terme de validation de l'absence de contamination microbiologique.

La méthode retenue doit utiliser une charge d'épreuve bactérienne de 10^7 UFC. Les germes utilisés sont similaires à ceux de la méthode Pharmacopée de vérification de la stérilité.

Le dispositif sera testé dans les conditions réelles d'utilisation permettant notamment de valider une durée limite de conservation du flacon et un nombre maximal d'utilisation du dispositif.

L'essai sera réalisé au minimum 3 fois par dispositif testé

V. Détermination de la capacité à prélever l'intégralité de la solution contenue dans un flacon

La détermination de la capacité à prélever l'intégralité de la solution contenue dans un flacon peut être déterminée par pesée différentielle du flacon avant et après prélèvement conformément aux recommandations du fabricant, et après rinçage/séchage.

La technique de prélèvement utilisée au cours du test ne doit pas induire de risque chimique et/ou microbiologique particulier.

Le résultat sera exprimé en millilitre et en pourcentage de la masse initiale.

L'essai sera réalisé au minimum trois fois par dispositif testé.



Références

1. American Society of Health-System Pharmacists Council on Professional Affairs. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. January 12, 2006. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-91.
2. Arnaud P, Canonge JM, Crauste-Manciet S. Stabilité. In Isotechnie et pharmacie hospitalière. Eds Gerpac 2006
3. Bagel-Boithias S., Sautou-Miranda V., Bourdeaux D., Tramier V., Boyer A., Chopineau J. Leaching of diethylhexyl phthalate from multilayer tubing into etoposide infusion solutions. Am J Health Syst Pharm. 2005;62 (2) : 182-8.
4. Buchanan EC, Schneider PJ. Compounding sterile preparations. 2nd Edition. ASHP 2005
5. Carleton BC, Cipolle RJ, Larson SD, Canafax DM. Method for evaluating drip-rate accuracy of intravenous flow-regulating devices. Am J Hosp Pharm. 1991; 48 (11) : 2422-6
6. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an iv admixture area. Am J Health Syst Pharm 2002; 59 : 68-72
7. Crass RE, Vance JR. In vivo accuracy of gravity-flow iv infusions systems. Am J Hosp Pharm. 1985; 42(2) : 328-31
8. Crauste-Manciet S, Sessink PJ, Ferrari S, Jomier JY, Brossard D. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. Ann Occup Hyg. 2005; 49 (7) : 619-28.
9. De Giorgi I, Fonzo-Christe C, Rudaz S, Bonnabry P. Justesse et précision des prélèvements de faibles volumes à l'aide de seringues. 13èmes Journées franco-suisse de pharmacie hospitalière, Chalon 16-17 mars 2006
10. Demore B., Vigneron J., Perrin A., Hoffman MA., Hoffman M. Leaching of diethylhexyl phtalate from polyvinyl chloride bags into intravenous etoposide solution. J Clin Pharm Ther. 2002; 27(2) : 139-42.
11. Favier B., Gilles L., Latour JF, Desage M., Giammarile F. Contamination of syringe plungers during the sampling of cyclophosphamide solutions. J Oncol Pharm Practice 2005; 11 (1) : 1-5.
12. Grozieux de Laguërenne A, Barrier F, Bernard A, Décaudin B, Wierre L, Horrent S, Résibois JP, Odou P. Dispositifs de prélèvement et capacité de récupération de l'intégralité du contenu des flacons de principe actif : comparaison de neuf dispositifs. Europharmat, Biarritz, 18-21 octobre 2006
13. Gustavsson B. Evaluation of technetium assay for monitoring of occupational exposure to cytotoxic drugs. J Oncol Pharm Practice. 1997; 3 : 46
14. Hanawa T., Muramatsu E., Asakawa K., Suzuki M., Tanaka M., Kawana M., Seki T., Juni K., Nakajima S. Investigation of the release behavior of diethylhexyl phtalate from the polyvinyl-chloride tubing for intravenous administration. Int J Pharm 2000; 210 (1-2) : 109-15.

Références

15. ISOPP Standards of practice, Safe handling of cytotoxics. ISOPP in press
16. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, Vermeulen R. Postulating adermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg.* 2000; 44 (7) : 551-60
17. Mullot H, Simon L, Payen C, Gentes P. Préparation et administration des cytotoxiques: du piquant dans l'innovation. *Ann Pharm Fr.* 2005 ; 63 : 179-85
18. Nahata MC, Crist KD. Comparison of two infusion methods for pharmacokinetic monitoring of gentamicin. *Ther Drug Monit.* 1990; 12 (2) : 150-3
19. National Institute for Occupational Safety and Health. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. NIOSH Alert. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. Septembre 2004.
20. Pearson SD., Trissel LA. Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50 (7) : 1405-9.
21. Pleasants RA, Sawyer WT, Williams DM, McKenna WR, Powell JR. Effect of four intravenous infusion methods on tobramycin pharmacokinetics. *Clin Pharm.* 1988; 7 (5) : 374-9
22. Sessink PJM, Rolf MAE, Ström L, Friberg A. Evaluation of the PhaSeal hazardous drug containment system. *Hosp Pharm.* 1999; 34 1311-17
23. Spivey S, Connor TH. Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system. *Hosp Pharm.* 2003; 38 (2) : 135-9
24. Takehisa H., Naoko E., Masahiko S., Katsuhide T., Moriyuki O., Keizoh S., Mutsuko T., Kenji K., Shin'ichiro N., Toshio O. Release behaviour of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing using for intravenous administration and the plasticized PVC membrane. *Int J Pharm* 2005; 297 (1-2) : 30-7.
25. Tans B., Willems L. Comparative contamination study with cyclophosphamide, fluorouracil and ifosfamide: standard technique versus a proprietary closed-handling system. *J Oncol Pharm Pract.* 2004;10(4):217-23.
26. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 14^{ème} édition. Eds ASHP
27. Vandenbroucke J, Robays H. How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience. *J Oncol Pharm Practice.* 2001; 6 (4) : 146-52
28. Vandenbroucke J. The use of containment devices in the handling of chemotherapy drugs. *EJHP Practice.* 2006; 12 : 81-2.
29. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2003; 60: 2314-20
30. Ziser M, Feezor M, Skolaut MW. Regulating intravenous fluid flow: controller versus clamps. *Am J Hosp Pharm.* 1979; 36 (8) : 1090-4