



Notre mandat :

Promouvoir une saine alimentation et une utilisation éclairée des médicaments, des aliments, des instruments médicaux et des produits de santé naturels et maximiser la sécurité et l'efficacité des médicaments, des aliments, des produits de santé naturels, des matériels médicaux, des produits biologiques et de biotechnologie connexes disponibles sur le marché canadien et utilisés dans le système de santé

Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport

GUI-0069

Remplace :
Version du 17 octobre 2005

Date de publication :
Le 28 janvier, 2011

Date d'entrée en vigueur :
Le 28 avril, 2011

Avis de non-responsabilité

Le présent document ne constitue pas une partie de la Loi sur les aliments et drogues (Loi) ou de ses Règlements connexes et dans l'éventualité où il y aurait contradiction et incompatibilité entre la Loi ou le Règlement et ce document, la Loi ou le Règlement auront préséance. Ce document est un document administratif destiné à aider les parties réglementées à se conformer à la Loi, au Règlement et aux politiques administratives applicables. Ce document n'est pas destiné à fournir un avis juridique relativement à l'interprétation de la Loi ou du Règlement. Si une partie réglementée a des questions concernant ses obligations ou responsabilités juridiques en vertu de la Loi ou du Règlement, elle devrait demander l'avis d'un conseiller juridique.

Table des matières

1.0 Introduction	Page 3
2.0 Portée	Page 3
3.0 Interprétation	Page 4
3.1 Entreposage	Page 4
3.2 Transport de produits et produits en transit	Page 5
3.3 Contenants et étiquetage des contenants	Page 6
3.4 Réception	Page 7
3.5 Documentation	Page 7
Annexe A	
Glossaire	Page 9
Annexe B	
Liste des références	Page 10

1.0 Introduction

La distribution et la vente en gros sont des maillons de la chaîne d'approvisionnement en médicaments. Les médicaments doivent être transportés, manipulés et entreposés d'une manière à réduire le risque de les exposer à des températures inférieures ou supérieures aux conditions d'entreposage mentionnées sur l'étiquette, ce qui pourrait avoir des répercussions sur l'innocuité, la qualité et l'efficacité du médicament. L'article 11 de la *Loi sur les aliments et drogues* (<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/F-27/index.html>), lorsque lu conjointement avec la définition de « conditions non hygiéniques » de l'article 2 de la même Loi, interdit à toute personne :

« [...] d'emballer ou d'emmagasiner pour la vente des drogues dans des [...] conditions ou circonstances de nature à [...] rendre [les drogues] nuisibles à la santé ».

Les fabricants, emballeurs et étiqueteurs, distributeurs, importateurs et grossistes sont également responsables de la manipulation, de l'entreposage et de la distribution appropriés des médicaments selon l'article C.02.015 du *Règlement sur les aliments et drogues* (<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/C.R.C.-ch.870/index.html>). Ces exigences visent à maintenir l'innocuité, la qualité et l'efficacité des médicaments. Chaque activité de la distribution des médicaments devrait être menée conformément aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues*, aux principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF), ainsi que selon des pratiques d'entreposage et de transport appropriées.

Des contrôles environnementaux sont essentiels pour préserver l'innocuité, la qualité et l'efficacité des médicaments. La température est l'un des paramètres les plus importants à contrôler. Les médicaments doivent être entreposés et transportés selon des conditions prédéterminées (par exemple, température, etc.) étayées par les données sur la stabilité. Les écarts de température à l'extérieur des conditions d'entreposage précisées sur leurs étiquettes respectives, pour de courtes périodes, peuvent être acceptables pour autant que des données de stabilité et une justification scientifique/technique démontrant que la qualité du produit n'est pas affectée soient disponibles.

Les présentes lignes directrices ne couvrent pas tous les cas envisageables. D'autres moyens de respecter l'intention de ce texte seront pris en compte s'ils sont scientifiquement justifiables. En outre, des approches différentes pourraient s'imposer avec l'arrivée de nouvelles technologies. Le présent document s'inspire d'autres directives internationales déjà en usage (voir la liste des références).

2.0 Portée

Ces lignes directrices s'appliquent à toutes les personnes et entreprises qui mènent des activités d'entreposage et de transport de médicaments. Ces personnes et entreprises, notamment les fabricants, emballeurs et étiqueteurs, analystes, distributeurs, importateurs et grossistes, ont la responsabilité de s'assurer que des conditions d'entreposage et de transport appropriées sont maintenues depuis le point de fabrication jusqu'à la livraison des médicaments au point de distribution final. Le maintien des conditions d'entreposage et de transport devrait être étayé par des accords contractuels entre le distributeur, l'importateur, le grossiste et le transporteur afin de maintenir l'innocuité, la qualité et l'efficacité des médicaments. La responsabilité de chaque partie est de s'assurer que les conditions d'entreposage et de transport requises sont remplies en appliquant les BPF qui lui sont propres.

Ces lignes directrices s'appliquent autant aux médicaments pour usage humain et vétérinaire qu'aux médicaments pour usage humain employés dans des essais cliniques, comme l'exige l'alinéa C.05.010j), et

aux échantillons distribués aux professionnels, conformément à l'article 14 de la *Loi sur les aliments et drogues*.

Dans l'éventualité où les exigences relatives au sang et aux composants du sang destinés aux transfusions diffèrent de celles mentionnées dans les directives de Santé Canada intitulées « Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des drogues visées à l'annexe D partie 2, sang et composés du sang humain » (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/info-prod/don/sched_d_part2-annexe_d_part2_tc-tm-fra.p hp), ce dernier document aura préséance. Veuillez vous référer aux directives de Santé Canada énoncées dans la « Ligne directrice à l'intention des établissements de cellules, tissus et organes - Sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation » (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/reg-init/cell/cto_gd_ld-fra.php). Le sperme est exclu de la portée de ce document.

3.0 Interprétation

3.1 Entreposage

1. Les conditions d'entreposage devraient être définies et décrites sur l'étiquette du produit. Tous les médicaments devraient être entreposés selon les conditions précisées sur l'étiquette. Des contrôles pour l'humidité, l'exposition à la lumière, etc. devraient être en place si cela est spécifié sur l'étiquette. Les aires d'entreposage devraient être conçues ou adaptées pour assurer de bonnes conditions d'entreposage. Plus précisément, ces aires devraient être propres, sèches, ventilées adéquatement et maintenues dans l'intervalle de température acceptable. Pour réduire l'erreur humaine, les aires d'entreposage devraient être bien éclairées.
2. L'étiquette devrait spécifier toute condition d'entreposage spéciale requise pour le produit. Le respect de ces conditions devrait être vérifié, surveillé et enregistré. Les températures devraient être contrôlées et surveillées à l'aide d'appareils de surveillance étalonnés, et des registres de température et d'alarme, le cas échéant, devraient être tenus. La surveillance des installations d'entreposage se fait aux endroits correspondant aux scénarios de la pire éventualité de la plage des températures selon les relevés de température.
3. Les réfrigérateurs et congélateurs où sont entreposés les médicaments devraient :
 - être qualifiés (veuillez consulter le GUI-0029 - « Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques ») (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui_29-fra.php);
 - être bien entretenus;
 - être munis d'alarmes;
 - être libres d'accumulation excessive de givre;
 - avoir deux portes quand un réfrigérateur et un congélateur sont combinés en un même appareil, avec un compartiment congélateur séparé;
 - permettre la circulation adéquate de l'air; le rangement doit être méthodique. Il ne faudrait pas que la circulation de l'air soit entravée par de mauvaises pratiques d'entreposage;
 - avoir des capteurs assurant une surveillance continue et des alarmes aux endroits correspondant aux scénarios de la pire éventualité de température selon les relevés de température;
 - être étalonnés selon le programme d'étalonnage;
 - être équipés d'une source d'énergie d'appoint ou disposer d'une aire d'entreposage de

remplacement en cas d'une panne de courant qui touche l'équipement de réfrigération critique, incluant les chambres froides et de congélation, les réfrigérateurs/congérateurs ainsi que les entrepôts;

- être de type commercial et non de type ménager, à moins qu'ils ne comportent les moyens de contrôle décrits ci-dessus. L'utilisation de réfrigérateurs et de congérateurs de type ménager est déconseillée.
4. Des procédures écrites décrivant les actions devant être prises pour les cas d'écart de température par rapport aux conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette devraient être disponibles. Tous les écarts hors des conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette doivent faire l'objet d'une enquête adéquate, et la disposition du stock en question doit être étayée par des preuves (par exemple, données de stabilité et justification technique).
 5. Une formation appropriée, telle qu'elle est déterminée par l'entreprise, devrait être offerte au personnel impliqué dans l'entreposage et le stockage, pour assurer une manipulation adéquate des matériaux sensibles à la température. Un registre avec toute l'information concernant cette formation devrait être tenu.

3.2 Transport de produits et produits en transit

1. Les médicaments doivent être transportés d'une façon qui assure que ces derniers seront maintenus dans un intervalle de température acceptable, tel qu'il est défini sur l'étiquette approuvée et appuyé par des données sur la stabilité. Des écarts de températures en dehors des conditions d'entreposage précisées sur les étiquettes respectives des médicaments, pendant de brèves périodes, peuvent être acceptables, à condition que des données sur la stabilité et une justification scientifique ou technique démontrant que la qualité du produit n'est pas affectée existent.
2. Le transport comme tel et les contenants devraient être conçus pour prévenir les dommages et préserver l'intégrité et la qualité des médicaments. Par exemple, les conditions de transport des ampoules devraient limiter leur exposition aux stress physiques pour éviter le développement de microfissures.
3. Des procédures écrites d'expédition des médicaments devraient être établies. Ces procédures devraient tenir compte de la nature des médicaments, des conditions locales, des moyens de transport et de toute variation saisonnière expérimentée, et décrire toute précaution spéciale de manipulation. Ces procédures devraient être qualifiées pour assurer que des conditions appropriées sont maintenues à l'intérieur des extrêmes probables de la température ambiante et tenir compte des délais imprévus possibles pouvant survenir lors de l'envoi ou du transport (par exemple, délais aux frontières).
4. Lorsque des conditions d'entreposage contrôlées (par exemple, de température, d'humidité relative, d'exposition à la lumière, etc.) sont requises en transit, les mesures de contrôle environnemental nécessaires doivent être en place.
5. Dans un conteneur, la configuration de l'emballage, qui fournit le principal moyen de contrôle de l'environnement du médicament, devrait assurer de garder le médicament dans les limites de variation des températures acceptables.

6. Les véhicules et les conteneurs de transport frigorifiques devraient avoir des relevés de température et devraient être contrôlés s'ils représentent le principal moyen de contrôle de l'environnement. Toutefois, ceci pourrait ne pas être nécessaire si un contenant ou paquet d'expédition isotherme qualifié, un appareil de surveillance de la température approprié, sur l'emballage, ou sur des emballages choisis, des contenants de gel réfrigérant ou des moyens approuvés semblables, ou des données sur le profil de l'itinéraire sont utilisés comme principal moyen de contrôle de l'environnement.
7. Les dispositifs de surveillance de la température et de l'humidité, tels les enregistreurs de données, devraient être étalonnés à intervalles prédéterminés. Les dispositifs de surveillance à usage unique devraient être qualifiés (par exemple, par vérification de la performance des bandes indicatrices ou des unités indicatrices de congélation).
8. Les pratiques des transporteurs, y compris toutes les activités d'entreposage et/ou de transport effectuées en sous-traitance, devraient être vérifiées par un examen de la documentation. Un registre de l'examen devrait être conservé et toute divergence devrait faire l'objet d'un suivi.
9. Les véhicules et l'équipement utilisés pour distribuer, entreposer ou manipuler les médicaments devraient être appropriés à leur utilisation. Ils devraient protéger convenablement les produits afin de prévenir une exposition à des conditions qui pourraient nuire à leur stabilité et à l'intégrité de leur emballage, et devraient prévenir les contaminations de toute nature.
10. Les activités de chargement (chargement et déchargement) devraient être menées de façon à préserver la qualité du produit.

3.3 Contenants et étiquetage des contenants

1. Toutes les conditions de transport et/ou d'entreposage contrôlées ainsi que les mises en garde (par exemple, « Délai et température critiques » ou « Ne pas congeler ») devraient figurer visiblement sur l'étiquette appliquée au contenant d'expédition. Cette étiquette devrait être solidement apposée et, les renseignements devraient y figurer de manière indélébile. L'étiquette et la documentation connexe devraient mentionner clairement que sur réception des produits, ces derniers devraient être entreposés immédiatement à la température indiquée.
2. Les contenants d'expédition devraient être qualifiés de façon à résister aux scénarios environnementaux de la pire éventualité prévue dans l'environnement de distribution si ceux-ci fournissent le principal moyen de contrôle de l'environnement du médicament.
3. La sélection des contenants et/ou boîtes d'expédition devrait reposer sur les critères suivants :
 - les exigences d'entreposage et de transport des médicaments;
 - l'espace requis pour le volume de médicaments à transporter;
 - les extrêmes de température ambiante anticipés;
 - la durée maximale estimée du temps nécessaire pour transporter les médicaments, incluant tout l'entreposage en transit.
4. Quand des **sacs thermorégulateurs** ou des **cryosacs** sont placés dans les contenants utilisés pour transporter des médicaments :

- les types de sacs, leur dimension et leur nombre devraient correspondre à la durée du transport et à la température requise;
 - l'emplacement des sacs devrait assurer que l'entière cargaison du produit est maintenue dans les conditions d'entreposage mentionnées sur l'étiquette;
 - des matériaux barrière adéquats devraient être utilisés pour prévenir le contact direct entre les sacs et les produits si les sacs sont à une température à l'extérieur des limites acceptables pour l'entreposage du produit.
5. L'utilisation de glace sèche lors du transport de médicaments ne doit avoir aucun effet indésirable sur le médicament ou son emballage primaire et doit être faite conformément à la *Loi de 1992 sur le transport des marchandises dangereuses* (<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/T-19.01/index.html>)
6. Des dispositifs de surveillance de la température ou des indicateurs de température devraient être utilisés, le cas échéant. Si des écarts de température en dehors des conditions de températures prédéterminées, selon les conditions d'entreposage figurant sur l'étiquette, se produisent, ces écarts doivent être évalués et documentés pour déterminer s'il faut éliminer les produits. Des mesures correctives devraient être mises en oeuvre, au besoin, et documentées. Des directives claires devraient être fournies au destinataire relativement à l'évaluation des dispositifs de surveillance ou des indicateurs de température et à l'élimination des produits.

3.4 Réception

1. Les aires de réception devraient protéger les livraisons des intempéries lors du déchargement. L'espace de réception devrait être séparé de l'espace d'entreposage. Les livraisons devraient être vérifiées lors de la réception pour s'assurer qu'aucun contenant n'est endommagé et que la cargaison correspond à la commande.
2. Lorsque des conditions contrôlées (par exemple, de température, d'humidité relative, d'exposition à la lumière, etc.) sont requises en transit, le destinataire devrait examiner le chargement dès sa réception, conformément aux procédures écrites, afin de s'assurer que les conditions ont été respectées et noter les résultats.
3. Les produits devraient être rapidement transférés à l'aire d'entreposage appropriée, dans un environnement contrôlé.
4. Les substances et les drogues contrôlées sujettes à des exigences de sécurité spécifiques devraient être immédiatement identifiées et entreposées conformément avec les instructions écrites et en accord avec les exigences législatives. La sécurité de ces produits est surveillée et maintenue au niveau requis par la législation.

3.5 Documentation

1. Lorsque les services de transporteurs commerciaux sont retenus, toutes les conditions pertinentes devraient être stipulées dans une entente écrite entre le distributeur, l'importateur ou le grossiste, et la tierce partie. Les entrepreneurs devraient se conformer à l'entente écrite.

2. Les distributeurs, importateurs et grossistes devraient conserver les registres relatifs au transport du produit à l'arrivée et en partance, y compris ceux de surveillance le cas échéant, pendant une période d'un an après la date de péremption du produit.
3. Les registres d'enquêtes et d'interventions lors d'écarts de température hors des conditions de température prédéterminées, selon les conditions d'entreposage figurant sur l'étiquette, sont conservés pendant au moins un an après la date de péremption du produit.
4. Les données de surveillance de température enregistrées et les registres d'alarmes devraient être disponibles pour vérification. Il faudrait tenir les registres d'entretien et d'étalonnage du matériel de surveillance.

Annexe A

Glossaire

Les définitions suivantes complètent la liste fournie dans le Glossaire des « Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (GUI-0001) ».

(<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0001-fra.php>)

Conditions d'entreposage contrôlées - Conditions devant être maintenues (par exemple, humidité, température, exposition à la lumière) pendant le transport et l'entreposage du médicament conformément aux conditions d'entreposage mentionnées sur l'étiquette par le fabricant.

Contenant ou paquet d'expédition qualifié - Un paquet qui peut démontrer une garantie importante de façon répétitive par des essais documentés, que les critères d'acceptation déterminés sont atteints et qu'il pourra maintenir la qualité du médicament dans de telles conditions.

Données sur la stabilité - Les données provenant de l'étude de stabilité dans des conditions d'entreposage accélérées et, s'il y a lieu, de l'étude de stabilité dans des conditions d'entreposage intermédiaires, peuvent servir à évaluer l'effet des écarts d'entreposage de courte durée à l'extérieur des conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette (comme cela peut se produire pendant l'expédition).

Écart de température - Un écart de température est une variation à l'extérieur des conditions d'entreposage précisées sur l'étiquette.

Point de distribution final - Destination finale où le médicament sera utilisé ou vendu (par exemple, pharmacies, hôpitaux, cliniques, magasins de détail, etc.).

Profil de la route ou d'itinéraire - Le profil de la route ou d'itinéraire correspond aux données sur la température recueillies au sujet d'un produit - à l'extérieur d'un emballage d'expédition protégeant contre les variations de température - pour un échantillon des conditions environnementales qui règnent dans les itinéraires de transport empruntés pour expédier le produit. Ces données peuvent servir à qualifier l'emballage d'expédition et devraient être contrôlées périodiquement pour s'assurer qu'il n'y a pas eu de changements dans l'itinéraire de transport qui pourraient avoir un effet sur les températures d'exposition prévues. Ces échantillons devraient être basés sur les extrêmes saisonniers.

Transporteur ou fournisseur de services de transport - Personne se livrant au transport de passagers ou de marchandises par tout moyen de transport assujéti à la compétence législative du Parlement. *Classification uniforme des comptes et documents ferroviaires connexes*,

(<http://www.otc-cta.gc.ca/doc.php?did=972&lang=fra>) avril 1998, Office des transports du Canada).

Annexe B

Liste des références

Certains de ces hyperliens donnent accès à des sites d'un organisme qui n'est pas assujéti à la *Loi sur les langues officielles* (<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/O-3.01/index.html>). L'information qui s'y trouve est donc dans la langue du site.

1. Organisation mondiale de la Santé (OSM), Good Distribution Practices (GDP) for Pharmaceutical Products, # QAS/04.068 Rev. 2, 2005
(http://www.health.gov.il/download/forms/a3040_GDP.pdf)
2. Relevé des maladies transmissibles au Canada, Lignes directrices nationales pour la conservation et le transport des vaccins, Vol.21-11, Page 93-97, 15 juin 1995.
(<http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/Collection/H12-21-21-11F.pdf>)
3. Commonwealth of Australia, Commonwealth Department of Health and Aged Care, Keep it Cool: the Vaccine Cold Chain; Guidelines for Immunization Providers on Maintaining the Cold Chain”, 2nd. Edition, 2001.
4. European Union Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63/03), March 31, 1992
(<http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/gdpguidelines1.pdf>)
5. International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients, Chapter 10, “Storage and Distribution”, page 22, 10 novembre 2000.
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002825.pdf)
6. United States Pharmacopeia, Good Storage and Shipping Practices, Chapter <1079>, USP 28, Suppl 2, 2005.
(http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1079.html)
7. Parenteral Drug Association (PDA), Cold Chain Guidance for Medicinal Products - Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products through the Transportation Environment, Technical Report 39, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Volume 61, Issue No. S-2, 2007.
8. International Air Transport Association (IATA), Air Transport Logistics for Time- and Temperature-Sensitive Healthcare Products, IATA Perishable Cargo Regulations, Chapter 17, 1 juillet 2009.
9. Organisation mondiale de la Santé (OSM), Model Guidance for the Storage and Transport of Time and Temperature-Sensitive Pharmaceutical Products, WHO/BS/10.2129 (Draft document), 2010.
(http://www.who.int/immunization_standards/model_requirements_v2b.pdf)