

LIGNES DIRECTRICES

DE L'ASSOCIATION CANADIENNE
DES MÉDECINS VÉTÉRINAIRES

SUR LA PRATIQUE LÉGITIME DES

PRÉPARATIONS MAGISTRALES

DE MÉDICAMENTS



L'ASSOCIATION CANADIENNE
DES MÉDECINS VÉTÉRINAIRES



Santé
Canada

Health
Canada

TABLE DES MATIÈRES

Préface	1
Contexte.....	2
Lignes directrices	3
La cascade décisionnelle.....	6
Définitions	7
Références.....	10

PRÉFACE

Le présent document a été préparé par l'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV) en consultation avec un groupe de travail mixte composé des organismes suivants :

- Alberta Veterinary Medical Association (AVMA)
- Institut canadien de la santé animale (ICSA)
- Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA)
- Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV)
- Santé Canada, Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments
- Santé Canada, Direction des médicaments vétérinaires
- L'Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP)
- Ontario Veterinary Medical Association (OVMA)
- Ordre des médecins vétérinaires du Québec (OMVQ)

Le but des présentes lignes directrices consiste à résumer et à clarifier les lois et politiques en vigueur concernant la préparation magistrale et l'ordonnance de ces produits pharmaceutiques préparés aux fins d'utilisation chez les animaux. En grande partie, le libellé reflète avec concision le texte des différentes lois^(1,2). Cependant, le présent document n'est fourni qu'à titre indicatif et ne doit pas être utilisé à des fins d'interprétation juridique.

L'ACMV estime qu'il existe un besoin important d'information dans ce domaine. Des préoccupations ont été exprimées concernant les pratiques actuelles de préparation magistrale. Parfois, les pratiques de préparation magistrale dépassent le cadre établi et deviennent de la fabrication. Dans ces cas, les vétérinaires peuvent assumer une responsabilité considérable à leur insu. La salubrité des aliments pourrait être mise en péril et il pourrait y avoir des menaces inconnues pour la santé animale. Par ailleurs, des pratiques inappropriées de préparation magistrale peuvent dissuader le développement et l'homologation de nouveaux médicaments vétérinaires.

Le présent document vise à fournir aux médecins vétérinaires praticiens des lignes directrices et les renseignements nécessaires à la prise de décisions professionnelles appropriées lors de la considération de l'usage d'une préparation magistrale pour un patient.

CONTEXTE

La préparation magistrale des médicaments représente une science et art anciens pratiqués depuis des siècles par les professionnels de la santé, y compris les vétérinaires. Le procédé nécessite la combinaison de deux ingrédients ou plus, dont au moins un est une drogue, pour créer un produit final sous une forme posologique appropriée. La préparation magistrale nécessite l'usage de substances chimiques brutes ou l'altération des caractéristiques physiques du médicament disponible sur le marché. **Les préparations magistrales sont des médicaments non approuvés qui n'ont pas été soumis au processus d'homologation de Santé Canada. Ces préparations ne doivent pas être confondues avec les médicaments génériques, qui ont été soumis au processus d'évaluation de Santé Canada.**

La préparation magistrale est nécessaire et bénéfique pour le traitement des patients vétérinaires. Cependant, il existe la possibilité de causer du tort aux animaux et au public lorsque les médicaments sont préparés sans respecter les principes de la chimie pharmaceutique contemporaine et les bonnes pratiques de préparation magistrale en vigueur, telles qu'établies par les normes provinciales de pratique pour la préparation magistrale par les pharmaciens ⁽¹⁾. En l'absence de données adéquates sur l'innocuité, la puissance et l'efficacité relatives à l'utilisation d'une préparation magistrale chez les animaux, l'échec des traitements, les réactions indésirables, y compris la mort, s'avèrent toujours possibles. De plus, parce que la pharmacocinétique et les temps de déplétion des résidus des préparations magistrales ne sont pas connus, l'assignation de délais d'attente empiriques peut entraîner des quantités préoccupantes de résidus dans les aliments dérivés des animaux traités. Les ingrédients inactifs des préparations magistrales, comme les excipients et les véhicules, peuvent aussi présenter un risque additionnel.

LIGNES DIRECTRICES

- Aux fins des présentes lignes directrices, le terme « préparation magistrale » évoque exclusivement la fabrication de préparations pharmaceutiques vétérinaires dans le contexte de l'exercice de la médecine ou de la pharmacie vétérinaire, comme l'autorise la *Loi sur les aliments et drogues et son Règlement*⁽²⁾. En conséquence, le terme « préparation magistrale » fait référence uniquement aux préparations pharmaceutiques qui ont été formulées conformément aux pratiques pharmaceutiques et vétérinaires légitimes.
- La préparation magistrale et la délivrance sont des activités régies en vertu de la législation provinciale qui font partie du champ de compétence professionnelle des pharmaciens et des vétérinaires⁽³⁾. Aucune personne, à l'exception d'un pharmacien et d'un vétérinaire licenciés, ne peut préparer magistralement des médicaments pour usage chez les animaux.
- Les présentes lignes directrices ne dispensent pas les parties ni ne diminuent leur obligation de respecter l'ensemble des lois et des règlements fédéraux et provinciaux applicables, y compris la *Loi sur les aliments et drogues et son Règlement*, dans la mesure où ils s'appliquent à la fabrication des médicaments et des préparations pharmaceutiques magistrales. Par conséquent, les vétérinaires doivent prescrire et délivrer des préparations pharmaceutiques magistrales conformément aux lois et aux règlements fédéraux, provinciaux et territoriaux.
- Le document stratégique de Santé Canada intitulé *La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques*⁽³⁾ au Canada présente de plus amples directives sur ce qui constitue des pratiques de préparation magistrale en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues et son Règlement*.
- La préparation magistrale est considérée par Santé Canada comme une pratique légitime lorsque l'ingrédient actif est disponible sur le marché mais qu'un médicament vétérinaire homologué par Santé Canada ou un médicament humain équivalent avec une identification numérique de drogue (DIN) n'est PAS disponible. De même, la préparation magistrale est considérée légitime si le produit est disponible mais qu'il n'existe pas de formes posologiques et de concentrations de dose appropriées ni de solutions de remplacement pratiques. **Le coût n'est pas une raison plausible pour justifier la prescription d'une préparation magistrale.**

- L'ordonnance et la délivrance d'une préparation magistrale doivent s'effectuer seulement dans le contexte d'une relation vétérinaire-client-patient valide (RVCP) et il faut obtenir le consentement informé du propriétaire de l'animal.
- La prescription d'une préparation magistrale est considérée comme l'utilisation de médicaments en dérogation des directives de l'étiquette (UMDDE) et, à ce titre, le vétérinaire est responsable de l'innocuité et de l'efficacité du médicament prescrit et, lorsqu'il est utilisé chez des animaux de consommation, pour l'établissement des délais d'attente adéquats afin d'éviter la présence de résidus. La Banque de données mondiale contribuant à la réduction de résidus chez les animaux de consommation (gFARAD)⁽⁴⁾ ne fournit pas des délais d'attente pour les préparations magistrales. Lorsqu'ils prescrivent une préparation magistrale, les vétérinaires ont la responsabilité de s'assurer de la puissance et de la pureté de la préparation magistrale.
- L'ACMV recommande que les vétérinaires :
 - Prescrire une préparation magistrale en fonction d'un besoin particulier d'un patient. Dans certaines circonstances, les vétérinaires peuvent devoir obtenir une préparation magistrale en prévision de besoins d'ordonnance raisonnables ou pour usage dans leur propre établissement. Dans de telles instances, le vétérinaire devrait s'assurer que la préparation magistrale est prescrite ou utilisée dans les délais prescrits de stabilité, qui peuvent parfois n'être de quelques jours pour certaines préparations magistrales.
 - Avoir recours aux services d'un pharmacien autorisé connaissant les procédés de préparation magistrale. Les vétérinaires doivent posséder une connaissance appropriée de la préparation magistrale s'ils préparent de tels médicaments aux fins de délivrance à leur établissement.
 - Établir une bonne relation de travail avec un pharmacien. Le vétérinaire devrait demander aux pharmaciens de fournir tous les renseignements disponibles qui faciliteront l'évaluation critique de la préparation magistrale par le vétérinaire. De tels renseignements comprennent la source de tous les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) ainsi que les études d'efficacité, d'innocuité, de pharmacocinétique et de stabilité effectuées pour la préparation magistrale ainsi que les données disponibles se rapportant à la puissance et à la pureté.
 - Établir des paramètres cliniques pratiques pour l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité avant la prescription de la préparation magistrale. Documenter et consigner les réussites et les échecs thérapeutiques enregistrés pour les préparations magistrales. Les réactions indésirables associées à l'usage d'une préparation magistrale devraient être déclarées à la Direction des médicaments vétérinaires de Santé Canada⁽⁵⁾ et au pharmacien qui a préparé le médicament.
- Il y a une distinction claire entre la préparation magistrale légitime et les activités de fabrication. Cela comprend entre autres :
 - Les activités de préparation effectuées par une personne autre qu'un vétérinaire ou un pharmacien licencié (comme le propriétaire de l'animal, l'éleveur, l'exploitant d'une usine d'aliments de bétail, le producteur agricole), qui ne se rattachent pas à une prescription et se situent en dehors d'une relation vétérinaire-client-patient valide, seront considérées comme de la fabrication et seront assujetties à toutes les dispositions applicables de la *Loi sur les aliments et drogues et son Règlement*.

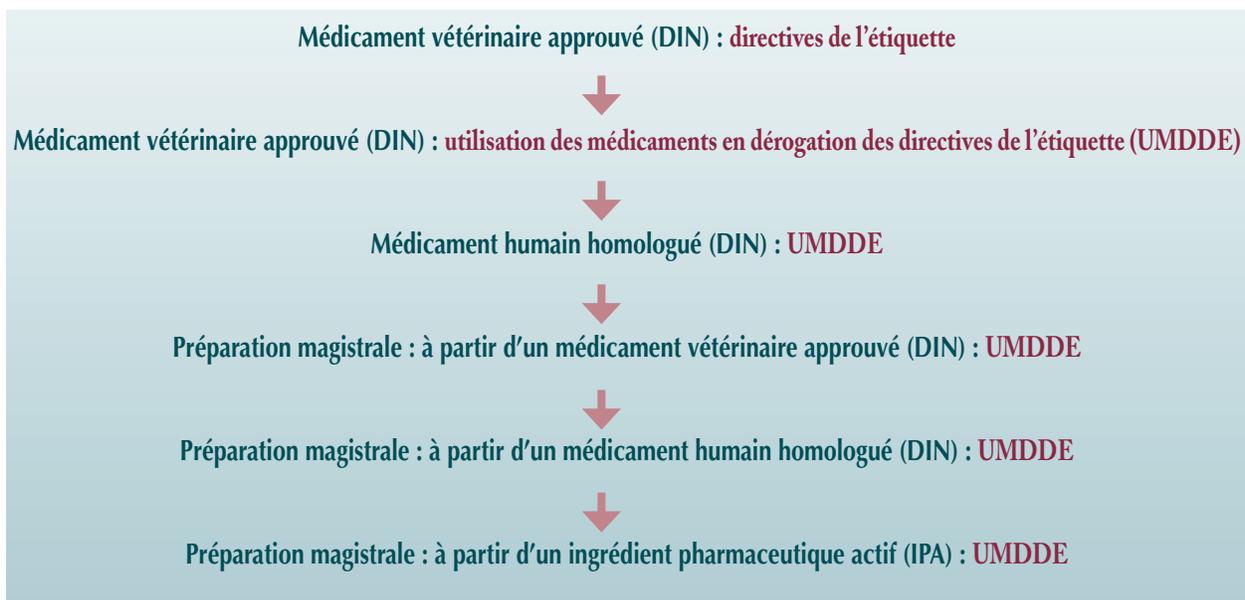
- Seuls les établissements (habituellement des fabricants et des distributeurs pharmaceutiques) qui satisfont aux exigences des bonnes pratiques de fabrication⁽⁶⁾ et sont licenciés en vertu de l'infrastructure d'agrément des établissements⁽⁷⁾, peuvent fabriquer des médicaments au Canada.
- Les directives de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments⁽³⁾ stipulent que la préparation en vrac de produits destinés à la distribution ou à la vente hors du cadre de la relation pharmacien-patient-prescripteur ou RVCP pour revente est considérée comme de la fabrication et est donc soumise à l'ensemble des dispositions applicables de la *Loi sur les aliments et drogues et son Règlement*.
- L'ACMV recommande que les vétérinaires soient au courant des renseignements suivants :
 - On doit avoir recours à la préparation magistrale de produits pour le traitement d'un patient individuel uniquement à des fins thérapeutiques et seulement lorsqu'il n'existe aucune autre option commerciale pour ce patient particulier.
 - Les restrictions stipulées dans la *Loi sur les aliments et drogues et son Règlement* s'appliquent aussi à la pratique de la préparation magistrale. Certaines substances (par exemple, le chloramphénicol, le 5-nitrofurane, le 5-nitroimidazole, le clenbutérole, le diéthylstilbestrol et autres composés de stilbène) sont interdites aux fins d'utilisation chez les animaux produisant des aliments ou qui sont destinés à la consommation comme aliments⁽⁸⁾.
 - Il est nécessaire d'obtenir le consentement informé du client avant de prescrire une préparation magistrale. Le vétérinaire a la responsabilité de s'assurer que le client est informé des risques potentiels et des traitements parallèles disponibles.
 - Les médicaments et les matières premières servant à la préparation magistrale doivent être obtenus légalement.
 - À titre d'exigence fondamentale pour la qualité, les produits oraux et topiques ne devraient pas être utilisés pour la préparation de formulations parentérales.

L'étiquette d'une préparation magistrale doit comporter les renseignements suivants :

- Un étiquetage identifiant clairement qu'il s'agit d'une préparation magistrale; il ne faut pas que le produit soit faussement présenté comme ayant un DIN.
- Une liste des ingrédients actifs contenus dans la préparation magistrale.
- Les noms génériques de tous les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA).
- La date de fabrication de la préparation magistrale.
- Le nom et l'identification du patient ainsi que le nom du propriétaire (suite à une ordonnance).
- Le nom du vétérinaire prescripteur.
- La date de l'expiration selon les données de stabilité connues. Si les données de stabilité ne sont pas disponibles, l'ACMV recommande que le délai d'expiration soit court et se limite habituellement à la durée de l'ordonnance.
- La posologie et les délais d'attente (le cas échéant) prescrits par le vétérinaire.
- Le nom de la personne (pharmacien ou vétérinaire) ou de la pharmacie qui a préparé le médicament.
- Les consignes d'entreposage recommandées.

LA CASCADE DÉCISIONNELLE

Lorsqu'un vétérinaire considère le médicament à prescrire, l'ACMV recommande qu'il suive la cascade décisionnelle et choisisse le plus faible niveau de risque pour le patient et pour la sécurité publique (animaux destinés à la consommation). Choisissez le premier niveau disponible dans la cascade ci-dessous :



Les médicaments vétérinaires étrangers approuvés qui peuvent être obtenus en vertu de l'autorisation de vente d'un médicament d'urgence de Santé Canada⁽⁹⁾ peuvent constituer une solution de remplacement pour les vétérinaires qui envisagent le recours à une préparation magistrale.

DÉFINITIONS

Délai d'attente – Le délai entre l'arrêt du traitement à l'aide d'un médicament particulier avant que l'animal traité ou les produits qui en sont dérivés puissent être consommés sans présenter de risques pour la santé humaine.

Délivrance – Délivrer un médicament conformément à une ordonnance; ne comprend pas l'administration du médicament.

Drogue – Sont compris par les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

- au diagnostic, au traitement ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- à la désinfection des locaux où des aliments sont fabriqués, préparés ou gardés.

Établissement vétérinaire – Tout endroit ou local où est exercée la médecine vétérinaire.

Ingrédient pharmaceutique actif (IPA) – Toute substance ou mélange de substances destiné à être utilisé dans la fabrication d'un produit pharmaceutique (médicamenteux) et qui, lorsqu'il est utilisé dans la production d'un médicament, devient un ingrédient actif du produit pharmaceutique. De telles substances sont destinées à produire de l'activité pharmacologique ou d'autres effets directs sur le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention de la maladie ou à avoir une incidence sur la structure et la fonction du corps. Substances pharmaceutiques actives en vrac servant à la préparation de dosages posologiques.

Limites maximales de résidus (LMR) – Des LMR pour des résidus de médicaments spécifiques sont permises dans des produits animaux comestibles vendus comme aliments, telles qu'établies par Santé Canada.

Médicaments – Médicaments et fournitures biologiques servant à la prévention, au traitement, au contrôle et à l'éradication de la maladie chez les animaux.

Médicament approuvé – Médicament évalué par Santé Canada, pour en vérifier l'innocuité et l'efficacité, qui satisfait aux exigences appropriées de la *Loi sur les aliments et drogues et son Règlement*. Comprend les produits innovateurs et génériques.

Médicament générique – Une deuxième entrée ou une entrée subséquente d'une drogue sur le marché qui se définit par référence à l'équivalence du médicament générique à un « produit de référence canadien » (un médicament déjà homologué pour la vente au Canada). Au Canada, selon la *Loi sur les aliments et drogues et son Règlement*, le produit de référence canadien est une présentation de drogue nouvelle approuvée par le ministre de la Santé, un avis de conformité et une identification numérique de drogue (DIN).

Médicament interdit – Médicament interdit par Santé Canada pour usage chez les animaux destinés à la consommation humaine.⁽⁸⁾

Médicament non approuvé – Un médicament qui ne possède pas d'identification numérique de drogue valide (DIN) et dont la vente n'a pas été autorisée.

Médicament préparé – Évoque les préparations pharmaceutiques formulées conformément à la définition de la préparation magistrale et aux pratiques pharmaceutiques et vétérinaires légitimes.

Ordonnance – Directives écrites ou verbales pour la préparation magistrale ou l'administration d'une drogue ou d'autres services médicaux à un patient animal en fonction d'un besoin diagnostiqué ou déterminé (un patient animal peut faire partie d'un groupe d'animaux chez qui l'on a diagnostiqué la même affection).

Préparation magistrale – La combinaison ou le mélange de deux ingrédients ou plus (dont au moins un ingrédient est une drogue ou une composante pharmacologique active) pour créer un produit final sous forme posologique appropriée. Ce procédé peut nécessiter l'usage de substances chimiques brutes ou l'altération des caractéristiques physiques ou de la puissance des produits disponibles sur le marché. Elle peut comprendre la reformulation pour permettre la délivrance d'un nouveau médicament. La préparation magistrale ne comprend pas le mélange, la reconstitution ou d'autres manipulations réalisées conformément aux directives d'utilisation indiquées sur l'étiquette des médicaments homologués.

Réaction indésirable aux médicaments – Une réaction non voulue ou nuisible (signes de toxicité, de sensibilité particulière, d'hypersensibilité, d'intolérance et d'incompatibilité) à un médicament qui se produit à des posologies habituellement utilisées ou éprouvées pour le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie ou la modification d'une fonction organique. Cela comprend aussi les réactions liées à une absence soupçonnée d'efficacité prévue ou à des réactions nuisibles chez les humains après l'exposition aux produits pharmaceutiques vétérinaires.

Utilisateur final – La personne ou la société qui administre un médicament à un animal.

Utilisation des médicaments en dérogation des directives de l'étiquette (UMDDE) – Souvent appelée « utilisation hors étiquette », désigne l'utilisation concrète ou l'utilisation intentionnelle de toute drogue, qu'elle soit prescrite ou achetée en vente libre (MVL), pour être administrée à un animal, d'une façon non conforme aux directives de l'étiquette ou de la notice d'accompagnement de la drogue approuvée par Santé Canada. Cela comprend l'utilisation de toute drogue (incluant les substances pharmaceutiques en vrac et les médicaments obtenus par préparation magistrale non homologués) qui n'ont pas d'étiquette approuvée au Canada.

Réemballage – La répartition ou l'ouverture de l'emballage original du fabricant en vue de diviser et de regrouper la drogue en des quantités plus grandes ou plus petites pour redistribution ou vente au détail.

Relation vétérinaire-client-patient valide (RVCP) – Une RVCP valide existe lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :

- le client (propriétaire ou représentant du propriétaire de l'animal) a confié la responsabilité des soins au vétérinaire et a accepté de suivre les directives du vétérinaire;
- le client a confié au vétérinaire la responsabilité de porter un jugement clinique sur la santé de l'animal, d'appliquer un traitement et d'assurer la prestation continue de soins à l'animal;
- le vétérinaire connaît suffisamment bien l'état de santé de l'animal et les soins reçus ou à recevoir. Ces connaissances ont été obtenues dans le cadre d'un examen récent de l'animal et des lieux où il est gardé ou en consultant les antécédents médicaux appropriés et en effectuant des interventions et examens occasionnels.
- le vétérinaire est en mesure d'assurer un suivi des soins, ou il a pris les dispositions nécessaires avec un autre vétérinaire, en cas de réaction adverse ou d'inefficacité du traitement.

Vente –

- toute transaction, activité ou opération se rapportant au transfert de possession (ou du droit légal) d'un produit ou médicament d'une personne à une autre, incluant la vente, le prêt, le troc, la location, la consignation ou le dépôt chez un autre individu, en échange de la prestation d'un service;
- la distribution, qu'elle soit faite ou non pour une contrepartie;
- l'acte de vendre, de mettre en vente ou d'exposer en vue d'accomplir l'une des activités susmentionnées.

RÉFÉRENCES

1. Codification ministérielle de la *Loi sur les aliments et drogues et de son Règlement* http://www.hc-sc.gc.ca/food-aliment/friia-raaii/food_drugs-aliments_drogues/act-loi/f_index.html.
2. Article C.01A.002. de la *Loi sur les aliments et drogues et son Règlement*.
3. La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada, Santé Canada, 2000 http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/pol_fram_man_comp_drug_prod_can_tc_f.html.
4. Banque de données mondiale contribuant à la réduction de résidus chez les animaux de consommation (gFARAD), <http://www.gfarad.org>; téléphone : 1-866-CGFARAD.
5. Direction des médicaments vétérinaires (Santé Canada) Programme de pharmacovigilance, 1-877-VET-REAC, http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/pharmacovigilance_f.html.
6. Bonnes pratiques de fabrication, Directive de Santé Canada, http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/gmp_f.html.
7. Licences d'établissement, Directive de Santé Canada, http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/establishment_licences_f.html.
8. Liste de médicaments interdits par Santé Canada, http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/pub_banned_drugs_f.html.
9. Programme d'autorisation de vente d'un médicament d'urgence, Direction des médicaments vétérinaires (Santé Canada), http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/edr_f.html.