

**LIGNE DIRECTRICE POUR LA SOUMISSION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES**

Numéro de Version	A
Projet convenu par le staff technique de la DICVA	Le 27 mars 2026
Projet révisé par les experts	13 au 16 juillet 2026
Date de validation	17 juillet 2026
Date de révision	
Code ABREVPA	ABREVPA 01MV
Entre en vigueur	Le 28.07.2026

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	2
SIGLES ET ABREVIATIONS.....	7
REMERCIEMENTS.....	10
AVANT-PROPOS	11
INTRODUCTION	13
MODULE 1 : INFORMATION ADMINISTRATIVE ET PRESCRIPTION	18
1.1. TABLE DES MATIERES COMPLETE.....	19
1.2 LETTRE DE MOTIVATION.....	19
1.3 AUTORISATION DE FABRICATION ET DE MISE SUR LE MARCHE.....	19
1.4 INFORMATION RELATIVE A LA DEMANDE	19
1.4.1 Langue.....	19
1.4.2 Formulaire de la demande	19
1.4.3 Présentation des données.....	20
1.5. INFORMATION DU PRODUIT ET ETIQUETAGE	21
1.5.2. Etiquetage.....	21
1.5.3. Notice	21
1.5.4. Bonnes Pratique de Fabrication (BPF)	21
1.5.5. Echantillons du médicament vétérinaire.....	22
MODULE 2 : APERÇU & RÉSUMÉS.....	23
2.1. TABLE DES MATIERES DU MODULE 2	23
2.2 INTRODUCTION AU DTC	23
2.3 RESUME GLOBAL DE LA QUALITE (RGQ).....	23
2.3. S. Substance active	23
2.3. S.1. Informations Générales	23
2.3. S.2 Fabricant (nom , adresse physique).....	23
2.3. S.3 Contrôle de la Substance active	23
2.3. S.4 Système de fermeture des récipients	23
2.3. S.5 Stabilité	23
2.3. P Médicaments vétérinaires.....	24

2.3. P.1 Description et composition du médicament	24
2.3. P.2 Développement pharmaceutique	24
2.3. P.3 Fabricant (nom, adresse physique)	24
2.3. P.4 Contrôle des excipients	24
2.3. P.5 Contrôle du produit pharmaceutique	24
3.2.P.5.1 doivent être fournies.....	24
2.3. P.6 Système de fermeture des récipients.....	24
2.3. P.7 Stabilité	24
MODULE 3 : INFORMATIONS SUR LA QUALITÉ	25
3.1 TABLE DES MATIERES DE LA PARTIE QUALITE	25
3.2 CORPS DES DONNEES	25
3.2. S SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)	25
3.2. S.1 Informations générales.....	27
3.2. S.1.1 Nomenclature	27
3.2. S.1.2 Structure.....	28
3.2. S.1.3 Propriétés générales	28
3.2. S.2 Fabrication.....	30
3.2. S.2.1 Fabricant(s).....	30
3.2.S.2.2 Description du processus de fabrication et des contrôles.....	30
3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles	32
3.2. S.2.3 Contrôle des matériaux.....	34
3.2. S.2.4 Contrôles des étapes critiques et intermédiaires	35
3.2. S.2.5 Validation et/ou évaluation du processus	35
3.2. S.2.6 Développement du processus de fabrication.....	36
3.2. S.3 Description	36
3.2. S.3.1 Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques	36
3.2. S.3.2 Impuretés	39
3.2. S.4 Contrôle de la substance active	43
3.2. S.4.1 Spécifications	43
3.2. S.4.2 Procédures analytiques.....	44
3.1. S.4.3 Procédures analytiques et validation	46
3.2. S.4.4 Analyse des lots.....	47

3.2. S.4.5 Justification de la spécification	47
3.2. S.5 Normes ou matières de référence	48
3.2. S.6 SYSTEME DE FERMETURE DES RECIPIENTS	50
3.2. S.7 Stabilité	51
3.2.S.7.1 Résumé des stabilités et conclusions.....	51
3.2.S.7.2 Données de stabilité	54
3.2. P Médicaments vétérinaires.....	54
3.2. P.1 Description et Composition du médicament vétérinaire.....	54
3.2. P.1 .1 Description de la forme pharmaceutique	54
3.2. P.1.2 Composition	55
3.2. P.1.3 Description du ou des diluants de reconstitution fournis.....	56
3.2. P.2 Développement Pharmaceutique(DP)	56
3.2. P.2.1 Composants du médicament vétérinaire.....	57
3.2. P.2.1.1 LA SUBSTANCE ACTIVE	57
3.2. P.2.1.2 EXCIPIENTS	58
3.2. P.2.2 Produits Pharmaceutiques finis	58
3.2. P.2.2 .1 DEVELOPPEMENT DE LA FORMULATION	58
3.2. P.2.3 LE DEVELOPPEMENT DU PROCESSUS DE FABRICATION.....	60
3.2. P.2.4 Système de fermeture du récipient	61
3.2.P.2.5 Caractéristiques microbiologiques	62
3.2. P.2.6. Compatibilité.....	62
3.2. P.3 Fabrication.....	63
3.2. P.3 .1 Fabricant(s)	63
3.2.P.3.2 Formule du lot	64
3.2.P.3.3 Description du processus de fabrication et des contrôles.....	65
3.2. P.3.4 Contrôles des étapes critiques et intermédiaires	65
3.2. P.3.5 Processus de Validation et/ou Évaluation.....	66
3.2. P.4 Contrôle des excipients	69
3.2. P.4.1 Spécifications	69
3.2. P.4.2 Procédures analytiques	71

3.2. P.4.3 Validation des procédures analytiques	71
3.2. P.4.4 Justification des spécifications	71
3.2. P.4.5 Excipients d'origine animale	71
3.2. P.4.6 Nouveaux excipients	72
3.2. P.5 Contrôle du médicament vétérinaire	72
3.2. P.5.1 Spécifications(s)	72
3.2.P.5.2 Procédures analytiques	74
3.2. P.5.3 La Validation des procédures analytiques	75
3.2. P.5.4 Analyses par lots	76
3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés	77
3.2. P.5.6 Justification des spécifications	77
3.2. P.6 Normes ou matériaux de référence	78
3.2. P.7 Système de Fermeture du récipient	78
3.2. P.8. Essai de Stabilité	79
3.2.P.8.1 Paramètres de qualité indiquant la stabilité	80
3.2. P.8.2 Essai de Photostabilité	81
3.2. P.8.3 Sélection de lots	81
3.2. P.8.4 Système de fermeture du récipient	82
3.2. P.8.5 Essai de fréquence	82
3.2. P.8.6. Conditions de stockage	83
3.2. P.8.7. Cas general	83
3.2.P.8.8. Produits finis conditionnés dans des contenants imperméables	84
3.2.P.8.9 Produits finis conditionnés dans des contenants semi-perméables	84
3.2. P.8.10 Évaluation	85
3.3. R. Informations générales	87
3.3. R.1. Documentation sur la production	87
3.3. R.1.1. Documents de production exécutés pour la taille du lot commercial	87
3.3. R.1.2. Documents de production de référence	87
3.3. R.2. Procédures analytiques et informations de validation	87
MODULE 4 : RAPPORTS DES ÉTUDES NON CLINIQUES	90
4.1. TABLE DES MATIERES DU MODULE	90
4.2. CORPS DES DONNEES	90

4.2.1. Études pharmacologiques	91
4.2.1.1. Pharmacodynamique	91
4.2.1.1.1 Autres actions (souhaitables/indésirables)	91
4.2.1.1.2 Interactions pharmacodynamiques	91
4.2.1.2. Pharmacocinétique	92
4.2.1.2.1 Absorption	92
4.2.1.2.2 Distribution de la substance active et des métabolites	92
4.2.1.2.3. Biotransformation	93
4.2.1.2.4. Interactions pharmacocinétiques	93
4.2.1.2.5 Excrétion	93
4.2.1.3. Études toxicologiques	93
4.2.1.3. 1. Études de toxicité générales	94
4.2.1.3. 2. Études de toxicité aiguë	94
4.2.1.3.3. Études de toxicité subaiguë	95
4.2.1.3.4. Études de toxicité à long terme	96
4.2.1.4. Sécurité des utilisateurs	98
4.2.1.5. Évaluation des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale	98
4.2.1.6. Toxicité pour l'environnement	99
MODULE 5 : RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES	101
5.1 INTERCHANGEABILITE	101
ANNEXES	103
ANNEXE I: FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES.	103
ANNEXE II: RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT	106
ANNEXE III: ÉTIQUETAGE DU RÉCIPIENT	112
ANNEXE IV : NOTICE D'INFORMATION	113
ANNEXE V: RESUME GÉNÉRALE DE LA QUALITÉ (RGQ)	119
ANNEXE VI: EXIGENCES RELATIVES À L'EXAMEN DE LA QUALITÉ DES PRODUITS POUR CEUX JUGES MULTISOURCES ÉTABLIS	150

SIGLES ET ABREVIATIONS

ABREVP A	-	Autorité Burundaise de Régulation des produits Vétérinaires, des Pesticides et des Aliments.
ACPFT	-	Aire sous la Courbe de concentration Plasmatique en Fonction du Temps
AQ	-	Assurance Qualité
ARM	-	Autorité de Régulation des Médicaments
BPD	-	Bonnes Pratiques de Distribution
BPF	-	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	-	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CA	-	Certificat d'Analyse
CAE	-	Communauté de l'Afrique de l'Est
CAT	-	Classification Anatomique Thérapeutique
CATC	-	Classification Anatomique de la Thérapeutique Chimique
CDF	-	Combinaison d'une Dose Fixe
CMax	-	Concentration maximale du plasma
CPE	-	Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne
CPP	-	Certificat du Produit Pharmaceutique
CSMD	-	Certification Schème des Matériels de Départ
DCI	-	Dénomination Commune International
DJM	-	Dose Journalière Maximale
DL50	-	Dose Létale

DMARM	-	Dictionnaire Médical pour les Autorités de Régulation des Médicaments
DMS	-	Document Mère du Site
DOM	-	Document d'Origine du Médicament
DP	-	Développement Pharmaceutique
DTC	-	Document Technique Commun
EIE	-	Evaluation de l'Impact Environnemental
ESB	-	Encéphalopathies Spongiformes Bovine
EST	-	Encéphalopathies Spongiformes Transmissible
HR	-	Humidité Relative
HR	-	Humidité Relative
ICH	-	Conseil International sur l'Harmonisation des Exigences Technique pour l'enregistrement des Médicaments à usage humain.
Mg	-	Milligramme
ml	-	Millilitre
MVP	-	Médicament Vétérinaire Pharmaceutique
NAJ	-	Nom Accepté au Japon
NBA	-	Nom Britannique Approuvé
NEC	-	Nouvelle Entité Chimique
OMSA	-	Organisation Mondiale de Santé Animale
PA	-	Principes Actifs
PEPS	-	Premier Entré, Premier Sorti

Phar. Eur.	-	Pharmacopée Européenne
Phar.Brit	-	Pharmacopée Britannique
Phar.J	-	Pharmacopée Japonaise
PPF	-	Produits Pharmaceutique Fini
PS	-	Perte au Séchage
PVF	-	Produits pharmaceutiques Vétérinaires Finis
RCP	-	Résumé Caractéristique du Produit
RGQ	-	Résumé Global de la Qualité
SA	-	Substance Active
SPA	-	Substance Pharmaceutique Active
SRC	-	Service de Résumé Chimique
UE	-	Union Européenne
VICH	-	Conférence International sur l'Harmonisation de Exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques Vétérinaires
VM	-	Version Modifiée

REMERCIEMENTS

Il s'agit de la première version des Lignes directrices relatives à la soumission des documents pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires, publiées par l'ABREVPA. Cette version a été élaborée en 2025 et intitulée "Lignes directrices relatives à la soumission des documents d'enregistrement des médicaments vétérinaires".

Ces lignes directrices ont été rédigées et finalisées par une équipe du personnel de l'ABREVPA, à savoir : **Dr. NIYONCUTI Noé, Mr. NKURUNZIZA Serge, Mr. NSHIMIRIMANA Vital**, qui se sont référés sur les lignes directrices d'autres autorités de régulation dans le but d'élaborer les lignes directrices propre pour l'ABREVPA.

Dans l'élaboration de ces lignes directrices, plusieurs experts étaient impliqués dans ce processus et l'équipe était composée par : **Dr. BIMENYIMANA Alain Villard, Dr. NDAYISHEMEZE Novence et Dr. NIGARURA Gérard**

Je suis vraiment touché par leurs infatigables efforts dans la collecte d'informations pour que les lecteurs puissent interpréter ce qui a été décrit dans ce document.

Plusieurs lignes directrices internationales, notamment les lignes directrices de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires et les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé animale (VICH), ont été mentionnées lors de l'examen. Je remercie encore une fois tous ceux qui ont rendu ces lignes directrices facilement accessibles pour adoption et/ou adaptation.

Les membres du Comité technique d'enregistrement des médicaments vétérinaires sont également reconnus pour leurs contributions scientifiques et réfléchies lors de l'élaboration de ces lignes directrices.

DIRECTEUR GENERAL DE L'ABREVPA,

Ir. MANIRAKIZA Léopold.



AVANT-PROPOS

L'Autorité Burundaise de Régulation des produits Vétérinaires, des Pesticides et des Aliments (ABREVPA) a été créée par décret N°100/083 en date du 18 juillet 2022, avec pour mission de protéger et promouvoir la sante publique en assurant la qualité, l'innocuité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et dispositifs médicaux vétérinaires. La première étape pour atteindre cet objectif consiste à effectuer un contrôle préalable de l'autorisation de mise sur le marché, incluant l'évaluation des produits vétérinaires, afin de garantir leur conformité aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité avant leur commercialisation. C'est une exigence fondamentale de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires au BURUNDI.

Afin d'assurer la cohérence et l'uniformité des soumissions, l'ABREVPA élabore et publie des directives de demande afin de guider les demandeurs sur le contenu et le format des informations minimales requises pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

Les normes relatives à l'obtention de preuves scientifiques sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, ainsi qu'à leur présentation aux autorités nationales de régulation pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, doivent être mises à jour pour répondre aux nouvelles exigences. Ces preuves sont recueillies lors du développement du médicament et de sa formulation, puis compilées dans un dossier de demande d'enregistrement des médicaments vétérinaires.

La présente ligne directrice a donc été élaborée afin de tenir compte des nouveaux développements et de se conformer aux exigences d'autorisation de mise sur le marché. Cette ligne directrice élaborée est intitulée « Ligne directrice relative à la soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires », et fournit des directives sur le contenu et format des informations à présenter dans les dossiers soumis à l'ABREVPA pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires au BURUNDI.

Tous les demandeurs sont encouragés à se familiariser avec la ligne directrice et à la suivre scrupuleusement lors de la préparation et du dépôt de leurs demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires. Toutefois, cette ligne directrice ne vise pas à freiner l'innovation mais fixe des exigences minimales, permettant ainsi aux demandeurs de soumettre des données complémentaires ultérieurement.

Le respect des directives garantira la soumission de toutes les informations pertinentes pour faciliter l'efficacité du processus d'évaluation et d'approbation. Il permettra également d'éviter les requêtes qui

entraînent des retards inutiles dans l'approbation des nouveaux médicaments, améliorant ainsi l'accès à des médicaments dont la qualité, la sécurité et l'efficacité sont prouvées dans les meilleurs délais.

Tous les fabricants désirant commercialiser leurs médicaments vétérinaires au Burundi sont priés de déposer leurs dossiers via leurs représentants techniques locaux et électroniquement sur flash disque et CD après avoir contacté l'ABREVPA via l'adresse e-mail suivant : enregistrement@abrevpa.gov.bi



INTRODUCTION

Le processus national d'enregistrement des produits vétérinaires exige les conditions pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires. Ces conditions sont les suivantes :

- (a) La disponibilité des médicaments vétérinaires est dans l'intérêt public ;
- (b) Le médicament vétérinaire est sûr, efficace et de qualité acceptable ;
- (c) Les locaux et les opérations de fabrication sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur, telles que définies dans la réglementation ;
- (d) Le médicament vétérinaire est conforme à toute autre exigence pouvant être prescrite par l'Autorité de régulation.

En outre, l'article 39 de l'ordonnance ministérielle portant **modalités pratiques de contrôle et d'enregistrement des produits et dispositifs médicaux vétérinaires** stipule qu'aucun médicament vétérinaire ne peut être fabriqué, importé, exporté, publié, vendu, distribué ou utilisé au Burundi sans avoir été enregistré.

Cette ligne directrice prescrit les données nécessaires pour démontrer qu'un médicament vétérinaire qui fait l'objet d'un enregistrement est conforme aux exigences de la loi et du règlement susmentionné. Cette ligne directrice définit les procédures et les exigences relatives à la mise en œuvre de l'enregistrement des médicaments vétérinaires par le biais du Document Technique Commun (DTC).

Le DTC comprend cinq modules :

Module 1 : Informations administratives ;

Module 2 : Résumé global de la qualité ;

Module 3 : Informations détaillée sur la qualité ;

Module 4 : Information sur les rapports des études non cliniques

Module 5 : Information sur les rapports des études cliniques

Cette ligne directrice ne s'applique qu'aux médicaments vétérinaires.

LES DEFINITIONS

Aux fins de la présente ligne directrice, les expressions suivantes sont définies comme suit :

Substance active

Une substance ou un composé destiné à être utilisé dans la fabrication des produits pharmaceutiques vétérinaires en tant que composé thérapeutiquement actif.

Demandeur/Titulaire du certificat d'autorisation de mise sur le marché

Désigne une entité qui possède une formule ou une marque de commerce d'un médicament vétérinaire, qui peut être un fabricant ou une personne qui émet l'ordre et les spécifications selon lesquelles le produit est fabriqué et qui sera le titulaire de l'enregistrement et aura la responsabilité principale du produit sur le marché burundais.

Biodisponibilité

La Biodisponibilité est définie comme la quantité des médicaments qui atteint la circulation sanguine après administration extravasculaire à partir du site d'administration.

Composition

En relation avec un médicament vétérinaire, désigne les ingrédients qui le composent, les proportions, le degré de concentration, la qualité et la pureté dans lesquelles ces ingrédients sont présents.

Récipient

Désigne un flacon, un pot, une boîte, un paquet, un sachet ou tout autre récipient qui contient ou est destiné à contenir le médicament vétérinaire.

Étiquetage

Désigne toutes les informations figurant sur une partie quelconque d'un récipient, y compris celles figurant sur tout emballage extérieur.

Médicament ou produit pharmaceutique vétérinaire

Toute substance, toute composition ou toute préparation présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ainsi que les additifs à propriétés pharmacologiques tels que les anticoccidiens, les antibiotiques et les antiparasitaires ;

Dossier de référence du médicament

Désigne l'ensemble des données relatives à une substance active (SA). Dans certains pays, ce terme inclut des données sur l'excipient ou le composant d'un médicament vétérinaire, tel qu'un contenant.

Excipient

Tout composant d'une forme posologique finie n'ayant aucune valeur thérapeutique. C'est une substance inactive ajoutée à un médicament pour faciliter sa fabrication, son administration ou améliorer sa stabilité, son goût, sa conservation, sa forme, sans avoir d'effet thérapeutique.

Rapport des experts

Désigne un résumé et une interprétation des données, accompagnés de conclusions, préparés par un expert indépendant sur le sujet.

Produit fini

Désigne un médicament vétérinaire qui a subi toutes les étapes de production, y compris l'emballage dans son contenant final et l'étiquetage.

Formulation

Désigne la composition d'un médicament vétérinaire, y compris les caractéristiques de ses matières premières et les opérations nécessaires à sa transformation.

Produits Générique

Désigne les médicaments vétérinaires qui sont des équivalents pharmaceutiques ou des alternatives aux médicaments innovateurs ou de référence et qui sont destinés à être utilisés à des fins thérapeutiques équivalentes et peuvent donc être utilisés de manière interchangeable avec le médicament innovateur ou de référence.

Forme galénique à libération immédiate

Forme galénique destinée à libérer la totalité du principe actif lors de l'administration, sans effet de libération renforcée, retardé ou prolongée.

Produit pharmaceutique Innovant

Désigne un produit pharmaceutique vétérinaire qui a été autorisé pour la première fois à la commercialisation sur la base d'une documentation d'efficacité, d'innocuité, de sécurité et de qualité.

Interchangeabilité

Un produit pharmaceutique interchangeable signifie un médicament qui est thérapeutiquement équivalent à un produit innovateur (de référence)

Etiquette

Elément descriptif, écrit, imprimé, marqué, en relief ou imprimé sur ou attaché à un contenant de tout médicament vétérinaire.

Fabrication

Désigne l'ensemble des opérations d'achat de matières et de produits, de production, de contrôle qualité, de libération, de stockage, d'expédition de médicaments vétérinaires finis et les contrôles y afférents.

Fabricant

Désigne une personne ou une entreprise engagée dans la fabrication des médicaments vétérinaires.

Autorisation de mise sur le marché

Désigne une autorisation ou un enregistrement officiel d'un médicament vétérinaire par l'ABREVPA en vue de sa commercialisation ou de sa distribution gratuite après évaluation de sa qualité, de son innocuité et de son efficacité.

Nouvelle substance active

Désigne une substance active y compris ses sels, esters, dérivés, etc., ou un agent biologique, qui ne fait pas l'objet de pharmacopées actuelles.

Nouvelle combinaison

Désigne un produit contenant des substances actives en combinaison différentes de celles des produits vétérinaires faisant l'objet des pharmacopées actuelles.

Nouveau médicament

Désigne un produit pharmaceutique qui contient une nouvelle matière active, une nouvelle combinaison des matières actives commercialisées ou un nouveau produit vétérinaire générique.

Pharmacopée

Désigne une édition actuelle de la Pharmacopée britannique, de la Pharmacopée européenne, de la Pharmacopée des États-Unis, de la Pharmacopée internationale, de la Pharmacopée japonaise,

Frais de rétention

Désigne une redevance annuelle versée pour maintenir l'autorisation de mise sur le marché.

Spécifications concernant la durée de conservation / durée de vie

Désigne la combinaison des tests physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques auxquels un ingrédient actif doit se conformer jusqu'à sa date de nouveau test ou qu'un produit vétérinaire doit se conformer pendant sa durée de conservation.

Spécifications et autorisation

Désigne la combinaison d'exigences en matière de tests physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques auxquelles le médicament vétérinaire doit satisfaire au moment de sa fabrication en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché.

Variation

Désigne une modification de tout aspect d'un médicament vétérinaire, y compris, mais sans s'y limiter, une modification de la formulation, de la méthode et du site de fabrication, des spécifications du produit fini et des ingrédients, du contenant, de l'étiquetage et des informations sur le produit.

Médicaments bien établis

Désigne les principes actifs (et non les produits) qui :

Sont commercialisés depuis au moins cinq ans dans des pays qui exercent une surveillance active après commercialisation ;

Ont été largement utilisés sur un nombre suffisamment important d'animaux malades pour permettre de supposer que leur sécurité et leur efficacité sont bien connues ; et

Ont la même voie d'administration et le même dosage, ainsi que des indications identiques ou similaires, que dans ces pays.

Produits médicaux bien établis

Désigne les produits pharmaceutiques qui contiennent des médicaments bien établis et qui :

Ont été commercialisés depuis au moins cinq ans dans les pays pratiquant une surveillance active après commercialisation.

Ont été largement utilisés sur un nombre suffisamment important d'animaux malades pour permettre de supposer que leurs innocuités et leurs efficacités sont bien connus, et ont la même voie d'administration et le même dosage, et des indications identique ou similaire à celles de ces pays.

Certificat de type OMS/OMSA

Désigne un certificat de produit pharmaceutique vétérinaire du type défini dans le Système de certification de l'OMS/OMSA sur la qualité des produits pharmaceutiques faisant l'objet d'un commerce international



MODULE 1 : INFORMATION ADMINISTRATIVE ET PRESCRIPTION

Module 1 devrait contenir tous documents administratifs (par exemple, les formulaires de demande et certifications), étiquetage, la correspondance générale et les annexes (évaluations des résidus de médicaments et rapports d'évaluation de la résistance aux antibiotiques), selon les besoins. Les documents doivent être classés dans l'ordre indiqué ci-dessous. En règle générale, tous les documents du Module1, à l'exception des annexes, peuvent être fournis dans un seul volume. Les produits sont évalués selon le principe du premier entré, premier sorti (PEPS) et le délai d'examen et de communication au demandeur est de 240 jours pour les médicaments vétérinaires importés et de 120 jours pour les médicaments vétérinaires fabriqués localement.

1.1. Table des matières complète

La table des matières doit indiquer les sections, les sous-sections et les numéros de page correspondants pour l'ensemble de la demande.

1.2 Lettre de Motivation

Une lettre de motivation de 500 mots au maximum doit être jointe au dossier de demande d'enregistrement du produit. Elle doit être signée par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché, expliquant pourquoi le produit devrait être enregistré au Burundi.

1.3 Autorisation de fabrication et de mise sur le marché

Un certificat de produit pharmaceutique (CPP) ou un certificat équivalent délivré par l'autorité compétente du pays d'origine conformément au format de l'OMS/O MSA doit être soumis.

1.4 Information relative à la demande

1.4.1 Langue

Toutes les demandes et pièces justificatives doivent être rédigées en français.

1.4.2 Formulaire de la demande

Une demande d'enregistrement d'un médicament à usage vétérinaire doit être accompagnée d'un formulaire de demande (**Annexe 1**)

Le formulaire de demande doit être dûment rempli avec les informations et pièces jointes pertinentes, daté, signé et tamponné de manière appropriée.

1.4.3 Présentation des données

En règle générale, les données à présenter dans la demande d'enregistrement d'un médicament vétérinaire doivent être compilées conformément au résumé spécifié dans le tableau récapitulatif ci-dessous

Tableau 1 : Parties exigées pour chaque type de produit

	Type de produit	Parties exigées				
		I	II	III	IV	V
		RCP	SA	PPF	Pharmaco - préclinique Toxicologique	Sécurité clinique et efficacité
1	Innovant	√	√	√	√	√
2	Combinaison innovant à dose fixe	√	√	√	√	√
3	Innovant variant soit en tant que variation unique ou composite du niveau de dosage, de la forme, de la voie d'administration ou de l'indication	√	√	√	Etudes de transition données	Données des études de transition
4	Générique à ingrédient actif unique ou combinaison à dose fixe	√	√	√	X	X

Clé :

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SA : Substance Active

PPF : Produit Pharmaceutique Fini

ET : Equivalence Thérapeutique

√ : Requis

X : Pas requis

Pour Les données sur la qualité et l'équivalence thérapeutique des médicaments génériques chez les animaux cibles doivent être présentées dans des fichiers séparés.

1.5. Information du produit et étiquetage

Le demandeur fournit une copie de la notice d'emballage, d'étiquette et toute information destinée à être distribuée avec le produit.

1.5.1. Résumé des Caractéristiques du Produit

Tous les médicaments sur demande doivent être accompagnés d'un résumé des caractéristiques du produit. L'information prescriptive n'est pas un document promotionnel. Les déclarations de nature promotionnelle telle que « x est le médicament le plus sûr » ne sont pas acceptables. Le demandeur doit préparer et présenter les informations de prescription dans le contenu et le format comme fourni en annexe II.

1.5.2. Etiquetage

Le médicament vétérinaire devrait être étiqueté comme prescrit dans l'annexe III.

1.5.3. Notice

Chaque récipient d'un médicament vétérinaire doit être accompagné d'une notice. Le demandeur doit fournir deux copies de notice sur papier A4 ainsi que des spécimens tels qu'ils apparaîtront avec le produit commercial. Le contenu et le format de la notice sont ceux indiqués à l'annexe IV.

1.5.4. Bonnes Pratique de Fabrication (BPF)

Pour tous les médicaments vétérinaires, quel que soit leur pays d'origine, toutes les étapes clés de fabrication et/ou de transformation des substances active et des médicaments vétérinaires finis doivent être réalisées dans les industries conformes aux normes internationales en matière de Bonne Pratique de

Fabrication(BPF) Attacher un certificat de BPF de type OMS/OMSA. Pour plus d'informations sur les exigences de BPF et les demandes d'inspection de BPF, consulter la ligne directrice de BPF de l'ABREVPA.

1.5.5. Echantillons du médicament vétérinaire

Cinq échantillons du plus petit conditionnement commercial dans un lot contenant au total au moins 200 capsules/comprimés, 400 ml pour les préparations liquides et 250 g pour les crèmes et les pommades doivent être prélevés et soumis, sinon des échantillons supplémentaires doivent être soumis pour atteindre le minimum total requis pour la forme posologique.



MODULE 2 : APERÇU & RÉSUMÉS

2.1. Table des matières du Module 2

Une table des matières du module 2 doit être fournie

2.2 Introduction au DTC

2.3 Résumé Global de la Qualité (RGQ)

Est un résumé qui suit la portée et le plan du corps des données du **module 3**. Le RGQ ne doit pas inclure d'informations, de données ou justifications qui ne figuraient pas déjà dans Module 3 ou dans d'autres parties du DTC.

Le modèle RGQ se trouve à l'**annexe V** de la présente ligne directrice. Le RGQ doit être fourni en version Word et PDF. La version Word est obligatoire. Remplir le RGQ en suivant les instructions ci-dessous :

2.3. S. Substance active

2.3. S.1. Informations Générales

Les informations à partir du point 3.2.S.1 doivent être incluses.

2.3. S.2 Fabricant (nom , adresse physique)

Les informations à partir du point 3.2.S.2 doivent être incluses:

Information sur le fabricant; une brève description du processus de fabrication et des contrôles.

Un organigramme, tel que fourni dans la section 3.2.S.2.2

2.3. S.3 Contrôle de la Substance active

Un bref résumé de la justification des spécifications, des procédures analytiques et de la validation doit être inclus.

2.3. S.4 Système de fermeture des récipients

Une brève description et une analyse des informations à partir de la section 3.2.S.6 doivent être incluses.

2.3. S.5 Stabilité

Cette section doit inclure un résumé des études réalisées (conditions relatives de la stabilité, lots, procédures analytiques) et une brève analyse des résultats et des conclusions ainsi que les conditions de stockage proposées, date de nouveau test (réessais) ou durée de conservation.

2.3. P Médicaments vétérinaires

2.3. P.1 Description et composition du médicament

Les informations de la section 3.2.P.1 doivent être fournies.

La composition de la section 3.2.P.1 doit être fournie.

2.3. P.2 Développement pharmaceutique

Une discussion des informations et des données de la section 3.2.P.2 doit être présentée.

Un résumé sous forme de tableau de la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques et une présentation des profils de dissolution doivent être fournis, le cas échéant.

2.3. P.3 Fabricant (nom, adresse physique)

Les informations du point 3.2.P.3 doivent inclure :

Des informations sur le fabricant ; une brève description du processus de fabrication et des contrôles destinés à garantir une production régulière et constante d'un médicament vétérinaire de qualité appropriée ;

Un organigramme, tel que prévu au point 3.2. P.3.3.

Une brève description de la validation et/ou de l'évaluation du processus, telle que décrite au point 3.2. P.3.5.

2.3. P.4 Contrôle des excipients

Un bref résumé de la qualité des excipients, tel que décrit au point 3.2.P.4, doit être inclus.

2.3. P.5 Contrôle du produit pharmaceutique

Un bref résumé de la justification des spécifications, un résumé des procédures analytiques et de la validation, ainsi que la caractérisation des impuretés doivent être fournis. Les spécifications du point

3.2.P.5.1 doivent être fournies.

Un résumé sous forme de tableau des analyses des lots fournis au point 3.2.P.5.4, accompagné d'une représentation graphique le cas échéant, doit être inclus.

2.3. P.6 Système de fermeture des récipients

Une brève description et une discussion des informations contenues dans la section 3.2.P.7 doivent être incluses.

2.3. P.7 Stabilité

Un résumé des études réalisées (conditions relatives de la stabilité, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et conclusions des études de stabilité et une analyse des données doit être incluse. Une conclusion concernant les conditions de stockage et la durée de conservation et, si applicable, les conditions de stockage et la durée

de conservation pendant l'utilisation doivent être fournies. Un résumé sous forme de tableau des résultats de stabilité issus du point 3.2.P.8.3 doit être inclus.

MODULE 3 : INFORMATIONS SUR LA QUALITÉ

3.1 Table des matières de la partie Qualité

Une table des matières du dossier déposé du médicament doit être fournie.

3.2 Corps des données

3.2. S SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Les informations relatives à la substance active peuvent être soumises à l'ABREVPA selon l'une des trois options suivantes :

- Option 1 : Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne (CPE) ; ou
- Option 2 : Dossier d'Origine (maitre) du Médicament (DOM) ; ou
- Option 3 : Informations complètes telles que prescrites dans le module 3 de la présente ligne directrice.

Le demandeur doit indiquer clairement au début de la section consacrée aux substances actives (dans le Développement Pharmaceutique et dans le RGQ) comment les informations sur la substance active sont soumises pour chaque fabricant de substance active. Les informations sur la substance active soumises par le demandeur/fabricant de médicaments vétérinaires doivent inclure les éléments suivants pour chacune des options utilisées.

Option 1 : Certificats de Conformité à la Pharmacopée Européenne (CPE)

Une copie complète du CPE (y compris ses annexes) doit être fournie dans le Module 1. La déclaration d'accès au CPE doit être dûment remplie par le titulaire du CPE, au nom du fabricant du médicament vétérinaire ou du demandeur auprès de l'ABREVPA qui se réfère au CPE.

De plus, un engagement écrit doit être inclus, stipulant que le demandeur informera l'ABREVPA en cas de retrait du CPE. Le demandeur doit également reconnaître que le retrait du CPE nécessitera un examen supplémentaire des exigences relatives aux données sur la substance active pour étayer le développement pharmaceutique. Cet engagement écrit doit accompagner la copie du CPE du Module 1.

Avec le CPE, le demandeur doit fournir les informations suivantes dans le dossier, les données étant résumées dans le RGQ.

3.2. S.1.3 Propriétés générales - Discussions sur toute autre propriété physicochimique applicable et autre propriété pertinente de la substance active qui ne sont pas contrôlées par la monographie du CPE et de la Phar.Eur., par exemple : solubilités et polymorphes, conformément aux directives de cette section.

3.2.S.3.1 Élaboration de la structure et autres caractéristiques - Études visant à identifier les polymorphes (exception : lorsque la monographie du CPE spécifie une forme polymorphe) et la distribution granulométrique, le cas échéant, conformément aux directives de cette section.

3.2. S.4.1 Spécification - Spécifications du fabricant du médicament vétérinaire, y compris tous les tests et limites de la monographie du CPE et de la Phar.Eur., ainsi que tout test et critère d'acceptation supplémentaire qui ne sont pas contrôlés par la monographie du CPE et de la Phar.Eur., tels que les polymorphes et/ou la distribution granulométrique.

3.2. S.1.2 / 3.1.S.4.3 Procédures analytiques et validation – pour tout essai en plus de ceux du CPE et de la monographie de la Phar. Eur.

3.2. S.4.4 Analyse des lots – résultats de trois lots d'au moins une échelle pilote, démontrant la conformité aux spécifications de la substance active du fabricant du médicament vétérinaire

3.2.S.6 Système de fermeture du récipient – spécifications incluant la description et l'identification des composants de l'emballage primaire. Exception : lorsque le CPE spécifie une période de contre-essai.

3.2. S.7 Stabilité – exception : lorsque le CPE spécifie une période de contre-essai identique ou supérieure à celle proposée par le demandeur.

Dans le cas de substances actives stériles, les données relatives au processus de stérilisation de la substance active, y compris les données de validation, doivent être incluses dans le Développement Pharmaceutique.

Option 2 : Dossier d'Origine du Médicament (DOM)

Le fabricant de la substance active peut soumettre, sous forme de DOM, des informations complètes sur la chimie, le procédé de fabrication, les contrôles qualité pendant la fabrication et la validation du procédé.

Dans ce cas, la partie ouverte (informations non exclusives) doit être incluse dans son intégralité dans le développement pharmaceutique en annexe à la section 3. S.1. De plus, le demandeur/fabricant du médicament vétérinaire doit compléter intégralement les sections suivantes du Développement Pharmaceutique et du RGQ-, conformément aux directives fournies, sauf indication contraire dans les sections respectives :

- (a) Informations générales S.1.1 à S.1.3
- (b) Fabrication S.2
- (c) Fabricant(s) S.2.1
- (d) Description du procédé de fabrication et des contrôles de procédé S.2.2
- (e) Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires S.2.4
- (f) Élaboration de la structure et autres caractéristiques S.3.1
- (g) Impuretés S.3.1
- (h) Contrôle de la substance active S.4.1 à S.4.5
- (i) Étalons ou matériaux de référence S.5
- (j) Système de fermeture du récipient S.6
- (k) Stabilité S.7.1 à S.7.3

Il incombe au demandeur de s'assurer que le DOM complet (c'est-à-dire la partie ouverte du demandeur et la partie restreinte du fabricant de la substance active) est fourni directement à l'ABREVPA par ce dernier et qu'il a accès aux informations pertinentes du DOM concernant la fabrication actuelle de la substance active.

Une copie de la lettre d'accès doit être fournie dans le Module 1.

Les titulaires de DOM peuvent utiliser les instructions fournies pour l'option « Informations complètes dans le Développement Pharmaceutique » pour préparer les sections pertinentes des parties ouverte et restreinte de leur DOM.

Option 3 : Informations complètes dans le dossier du médicament vétérinaire

Les informations relatives à la section 3.S.1 « Substance active », y compris les détails complets sur la chimie, le procédé de fabrication, les contrôles de qualité pendant la fabrication et le processus de validation de la substance active, doivent être soumises dans le Développement Pharmaceutique, comme indiqué dans les sections suivantes de cette ligne directrice. Le RGQ doit être complété conformément à la section 3.S de cette ligne directrice.

3.2. S.1 Informations générales

3.2. S.1.1 Nomenclature

Les informations relatives à la nomenclature de la substance active doivent être fournies. Par exemple :

- Dénomination Commune Internationale (DCI);
- Nom figurant dans la pharmacopée, le cas échéant ;

- Nom(s) chimique(s) ;
- Code de la société ou du laboratoire ;
- Autre(s) nom(s) de non-propiétaire(s) (par exemple, nom national, Nom Adopté aux États-Unis (NAEU), Nom Approuvé au Royaume-Uni (NARU)) ; et
- Numéro d'enregistrement du CAS : Chemical Abstracts Service).

Les noms chimiques indiqués doivent être conformes à ceux figurant dans la littérature scientifique et sur l'étiquetage du produit (par exemple, notice sur la prescription et notice à l'intention de l'utilisateur, étiquetage).

3.2. S.1.2 Structure

La formule développée, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et la masse moléculaire relative doivent être fournies.

Ces informations doivent être cohérentes avec celles fournies à la section 3. S.1.1. Pour les substances actives existant sous forme de sels, la masse moléculaire de la base libre ou de l'acide doit également être fournie.

3.2. S.1.3 Propriétés générales

Une liste des propriétés physicochimiques et autres propriétés pertinentes de la substance active doit être fournie. Ces informations peuvent être utilisées pour l'élaboration des spécifications, la formulation des médicaments vétérinaires et les tests de libération et de stabilité.

Les propriétés physiques et chimiques de la substance active doivent être présentées, y compris la description physique, la solubilité dans les solvants courants (par exemple, eau, alcools, dichlorométhane, acétone), le profil quantitatif de solubilité en pH aqueux pour les animaux cibles (par exemple, polymorphisme), les valeurs du pH et du pKa, les maxima d'absorption UV et l'absorptivité molaire, le point de fusion, l'indice de réfraction (pour un liquide), l'hygroscopicité, le coefficient de partage, etc. (voir le tableau du RGQ). Cette liste n'est pas exhaustive, mais donne une indication du type d'informations qui pourraient être incluses.

Certaines des propriétés les plus pertinentes à prendre en compte pour les substances actives sont présentées plus en détail ci-dessous.

Description physique

La description doit inclure l'apparence, la couleur et l'état physique. Les formes solides doivent être identifiées comme cristallines ou amorphes (voir 3.S.3.1 pour plus d'informations sur les formes solides des substances actives).

Solubilités/Profil quantitatif de solubilité en pH aqueux

Les informations suivantes doivent être fournies pour toutes les options de soumission de données sur les substances actives.

Les solubilités dans un certain nombre de solvants courants doivent être fournies (par exemple, eau, alcools, dichlorométhane et acétone).

Les solubilités sur les plages de pH physiologiques des animaux cibles dans plusieurs milieux tamponnés doivent être indiquées en mg/ml. Si ces informations ne sont pas facilement disponibles (par exemple, dans les références bibliographiques), elles doivent être générées en interne.

Polymorphisme

Les informations suivantes indiquent où les données spécifiques doivent figurer dans le Développement Pharmaceutique :

- La ou les formes polymorphes présentes dans la substance active proposée doivent être listées à la section 3.S.1.1.3 ;
- La description du procédé de fabrication et des contrôles de procédé (3.S.1.2.2) doit indiquer la forme polymorphe fabriquée, le cas échéant ;

Les références bibliographiques ou les études réalisées pour identifier les formes polymorphes potentielles de la substance active, y compris les résultats de ces études, doivent être fournies à la section 3.S.1.3.2 Des informations complémentaires sont disponibles dans les sections référencées de cette ligne directrice.

Distribution granulométrique

Les études réalisées pour identifier la distribution granulométrique de la substance active doivent être fournies à la section 3.S.1.3.2 (se référer à cette section de cette ligne directrice pour des informations complémentaires).

Informations issues de la littérature

Les données et résultats d'études spécifiques ou de publications peuvent être inclus dans cette section ou joints à celle-ci.

Documents de référence : ICH Q6A

3.2. S.2 Fabrication

3.2. S.2.1 Fabricant(s)

Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, ainsi que chaque site ou installation de production proposé, impliqué dans la fabrication et les essais doivent être indiqués.

Les installations impliquées dans la fabrication, le conditionnement, l'étiquetage, les essais et le stockage de la substance active doivent être répertoriées. Si certaines entreprises ne sont responsables que d'étapes spécifiques (par exemple, le broyage de la substance active), cela doit être clairement indiqué.

La liste des fabricants/entreprises doit préciser les adresses réelles des sites de production ou de fabrication concernés (y compris les blocs et les unités), plutôt que celles des bureaux administratifs. Les numéros de téléphone, les numéros de télécopie et les adresses électroniques doivent être fournis. Une autorisation de fabrication valide doit être fournie pour la production de substances actives. Si disponible, un certificat de conformité aux BPF doit être fourni dans le Développement Pharmaceutique du module 1.

3.2. S.2.2 Description du processus de fabrication et des contrôles

La description du processus de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur sur la fabrication de la substance active. Des informations doivent être fournies afin de décrire de manière adéquate le processus de fabrication et les contrôles. Par exemple :

Un schéma du ou des processus de synthèse doit être fourni, comprenant les formules moléculaires, les poids, les plages de rendement, les structures chimiques des matières premières, des intermédiaires, des réactifs et de la substance active reflétant la stéréochimie, et identifiant les conditions de fonctionnement et les solvants.

Une description séquentielle du processus de fabrication doit être fournie. Cette description doit inclure, par exemple, les quantités de matières premières, de solvants, de catalyseurs et de réactifs reflétant l'échelle représentative des lots pour la fabrication commerciale, l'identification des étapes critiques, les contrôles, l'équipement et les conditions de fonctionnement (par exemple, température, pression, pH, durée).

Les processus alternatifs doivent être expliqués et décrits avec le même niveau de détail que le processus principal. Les étapes de retraitement doivent être identifiées et justifiées. Toutes les données à l'appui de cette justification doivent être référencées ou classées dans 3.1. S.2.5.

Lorsque la procédure du DOM est utilisée, une référence croisée à la partie restreinte du DOM peut être indiquée pour les informations confidentielles. Dans ce cas, si des informations détaillées sont présentées dans la partie restreinte, les informations à fournir pour cette section du dossier d'enregistrement comprennent un organigramme (incluant les structures moléculaires et tous les réactifs et solvants) et un bref aperçu du processus de fabrication, en mettant particulièrement l'accent sur les étapes finales, y compris les procédures de purification. Toutefois, pour les principes

actifs stériles, les données complètes de validation du processus de stérilisation doivent être fournies dans la partie ouverte (dans les cas où il n'y a pas d'autre stérilisation du produit final).

Les exigences suivantes s'appliquent à la troisième option pour la soumission des informations sur les substances actives, lorsque tous les détails sont fournis dans le dossier.

Comme indiqué dans la norme ICH Q7, le moment où la matière première de la substance active est introduite dans le processus de fabrication constitue le point de départ de l'application des exigences de BPF. La matière première de la substance active elle-même doit être proposée et justifiée par le fabricant et acceptée comme telle par les évaluateurs. Cette justification doit être documentée et mise à la disposition des inspecteurs de BPF de l'ABREVPA pour sa révision.

La matière première de la substance active doit être entièrement caractérisée en termes d'identité et de pureté. La matière première pour la synthèse définit le point de départ du processus de fabrication d'une substance active à décrire dans une demande. Le demandeur doit proposer et justifier les substances qui doivent être considérées comme matières premières pour la synthèse. Voir la section 3.2.S.2.3 pour plus d'informations.

Outre la description détaillée du processus de fabrication conformément à la norme ICH M4Q, la récupération des matières, le cas échéant, doit être décrite en détail, avec l'étape à laquelle elles sont introduites dans le processus. Les opérations de récupération doivent être contrôlées de manière adéquate afin que les niveaux d'impuretés n'augmentent pas avec le temps. Pour la récupération des solvants, tout traitement visant à améliorer la qualité du solvant récupéré doit être décrit. En ce qui concerne le recyclage des filtrats (liqueurs mères) pour obtenir des secondes récoltes, des informations doivent être disponibles sur les durées maximales de conservation des liqueurs mères et le nombre maximal de fois où le matériau peut être recyclé. Des données sur les niveaux d'impuretés doivent être fournies pour justifier le recyclage des filtrats.

Lorsqu'un fabricant de substances actives dispose de plusieurs sites de fabrication, une liste complète sous forme de tableau doit être fournie, comparant les procédés utilisés sur chaque site et soulignant les différences éventuelles.

Tous les solvants utilisés dans la fabrication (y compris les étapes de purification et/ou de cristallisation) doivent être clairement identifiés. Les solvants utilisés dans les étapes finales doivent être de haute pureté. L'utilisation de solvants récupérés dans les étapes finales de purification et/ou de cristallisation n'est pas recommandée.

Lorsque des formes polymorphes/amorphes ont été identifiées, la forme résultant de la synthèse doit être indiquée.

Lorsque la taille des particules est considérée comme un attribut critique (voir 3.2.S.3.1 pour plus de détails), la ou les méthodes de réduction de la taille des particules (broyage, micronisation) doivent être décrites.

Les procédés de fabrication alternatifs doivent être justifiés. Les procédés alternatifs doivent être expliqués avec le même niveau de détail que le procédé principal. Il convient de démontrer que les lots obtenus par les procédés alternatifs présentent le même profil d'impuretés que le procédé principal. Si le profil d'impuretés obtenu est différent, il convient de démontrer qu'il est acceptable au regard des exigences décrites au point 3.2. S.3.2.

Il est acceptable de fournir des informations sur la fabrication à l'échelle pilote, à condition qu'elle soit représentative de l'échelle de production et que la mise à l'échelle soit immédiatement signalée à l'ABREVPA conformément aux exigences de la ligne directrice de l'ABREVPA en matière de modification.

3.2. S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles

La description du procédé de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur pour la fabrication de la substance active. Des informations doivent être fournies pour décrire de manière adéquate le procédé de fabrication et les contrôles.

Par exemple : Un organigramme du ou des procédés de synthèse doit être fourni, incluant les formules moléculaires, les masses, les plages de rendement, les structures chimiques des matières premières, des intermédiaires, des réactifs et de la substance active reflétant la stéréochimie, et identifiant les conditions opératoires et les solvants.

Un compte rendu séquentiel du procédé de fabrication doit être soumis. Ce compte rendu doit inclure, par exemple, les quantités de matières premières, de solvants, de catalyseurs et de réactifs correspondant à l'échelle de lot représentative pour la fabrication commerciale, l'identification des étapes critiques, les contrôles du procédé, l'équipement et les conditions opératoires (par exemple, température, pression, pH, durée).

Les procédés alternatifs doivent être expliqués et décrits avec le même niveau de détail que le procédé principal. Les étapes de retraitement doivent être identifiées et justifiées. Toute donnée comprise dans cette justification doit être référencée ou classée dans la section 3.1. S.2.5.

Lorsque la procédure DOM est utilisée, un renvoi à la partie restreinte du DOM peut être indiqué pour les informations confidentielles. Dans ce cas, si des informations détaillées sont présentées dans la partie restreinte, les informations à fournir pour cette section du DP comprennent un organigramme (incluant les structures moléculaires et tous les réactifs et solvants) et un bref aperçu du procédé de fabrication, en insistant sur les étapes finales, notamment les procédures de purification.

Cependant, pour les substances actives stériles, les données de validation complètes du procédé de stérilisation doivent être fournies dans la partie ouverte (en l'absence de stérilisation supplémentaire du

produit final). Les exigences suivantes s'appliquent à la troisième option de soumission des informations sur la substance active, pour laquelle des détails complets sont fournis dans le dossier.

Comme indiqué dans la ligne directrice ICH Q7, l'introduction de la matière première de la substance active dans le procédé de fabrication constitue le point de départ de l'application des exigences des BPF. La matière première de la substance active elle-même doit être proposée et justifiée par le fabricant, puis acceptée comme telle par les évaluateurs. Cette justification doit être documentée et mise à disposition pour examen par les inspecteurs des BPF de l'ABREVPA.

La matière première de la substance active doit être entièrement caractérisée en termes d'identité et de pureté. La matière première pour la synthèse définit le point de départ du procédé de fabrication d'une substance active à décrire dans une demande.

Le demandeur doit proposer et justifier les substances à considérer comme matières premières pour la synthèse. Voir la section 3.2.S.2.3 pour plus d'informations.

Outre la description détaillée du procédé de fabrication conformément à l'ICH M4Q, la récupération des matières, le cas échéant, doit être décrite en détail, avec l'étape à laquelle elles sont introduites dans le procédé. Les opérations de récupération doivent être contrôlées de manière adéquate afin que les niveaux d'impuretés n'augmentent pas au fil du temps. Pour la récupération des solvants, tout traitement visant à améliorer la qualité du solvant récupéré doit être décrit. Concernant le recyclage des filtrats (eaux mères) pour obtenir des récoltes secondaires, des informations doivent être disponibles sur les durées maximales de conservation des eaux mères et le nombre maximal de fois que la matière peut être recyclée. Des données sur les niveaux d'impuretés doivent être fournies pour justifier le recyclage des filtrats.

Lorsqu'un même fabricant de substance active possède plusieurs sites de fabrication, une liste complète sous forme de tableau doit être fournie, comparant les procédés de chaque site et soulignant les différences.

Tous les solvants utilisés lors de la fabrication (y compris les étapes de purification et/ou de cristallisation) doivent être clairement identifiés. Les solvants utilisés lors des étapes finales doivent être d'une grande pureté. L'utilisation de solvants récupérés lors des étapes finales de purification et/ou de cristallisation n'est pas recommandée.

Lorsque des formes polymorphes/amorphes ont été identifiées, la forme résultant de la synthèse doit être indiquée. Lorsque la granulométrie est considérée comme un attribut critique (voir 3.2.S.3.1 pour plus de détails), la ou les méthodes de réduction de la granulométrie (broyage, micronisation) doivent être décrites.

Les procédés de fabrication alternatifs doivent être justifiés. Ils doivent être expliqués avec le même niveau de détail que le procédé principal. Il doit être démontré que les lots obtenus par les procédés alternatifs présentent le même profil d'impuretés que le procédé principal. Si le profil d'impuretés obtenu est différent, il doit être démontré qu'il est acceptable conformément aux exigences décrites au point 3.2. S.3.2.

Il est acceptable de fournir des informations sur la fabrication à l'échelle pilote, à condition qu'elles soient représentatives de l'échelle de production et que la mise à l'échelle soit immédiatement signalée à l'ABREVPA, conformément aux exigences des directives de variation.

3.2. S.2.3 Contrôle des matériaux

Les matériaux utilisés dans la fabrication de la substance active (par exemple, matières premières, matières de départ, solvants, réactifs, catalyseurs) doivent être répertoriés en précisant l'étape où chaque matériau est utilisé dans le processus. Des informations sur la qualité et le contrôle de ces matériaux doivent être fournies. Des informations démontrant que les matériaux répondent aux normes appropriées pour leur utilisation prévue doivent être fournies, le cas échéant. Lorsque la procédure DOM est utilisée, un renvoi à la partie confidentielle du DOM est considéré comme suffisant pour cette section.

Les exigences suivantes s'appliquent à la troisième option pour la soumission d'informations sur la substance active, lorsque tous les détails sont fournis dans le dossier.

En général, la matière première pour la synthèse décrite dans le DP doit :

- Être un précurseur synthétique d'une ou plusieurs étapes de synthèse précédant l'intermédiaire final de la substance active. Les acides, bases, sels, esters et dérivés similaires de la substance active, ainsi que le racémate d'une substance active à énantiomère unique, ne sont pas considérés comme des intermédiaires finaux ;
- Être une substance bien caractérisée, isolée et purifiée, dont la structure est entièrement élucidée, y compris sa stéréochimie (le cas échéant) ;
- Avoir des spécifications bien définies qui comprennent, entre autres, un ou plusieurs tests d'identité spécifiques et des tests et limites pour le dosage et les impuretés spécifiées, non spécifiées et totales ;
- Être incorporé en tant que fragment structurel significatif dans la structure de la substance active.

Pour chaque matière première, le nom et l'adresse du site de fabrication du fabricant doivent être indiqués. S'il existe plusieurs fabricants, il convient de préciser si la matière première obtenue à partir de différentes sources est préparée

selon le même procédé de synthèse ou si différents procédés sont utilisés. Les spécifications proposées pour la matière première doivent s'appliquer à la matière provenant de chaque source.

Des copies des spécifications des matières utilisées dans les étapes de synthèse, d'extraction, d'isolement et de purification doivent être fournies dans le dossier d'information sur le produit, y compris les matières premières, les réactifs, les solvants, les catalyseurs et les matières récupérées. Il convient de confirmer que les spécifications s'appliquent aux matières utilisées sur chaque site de fabrication. Un certificat d'analyse de la matière première utilisée pour la synthèse doit être fourni. Un résumé des informations sur les matières premières doit être fourni dans le dossier d'information sur la qualité du médicament vétérinaire.

Le transfert des impuretés des matières premières utilisées pour la synthèse dans la substance active finale doit être pris en compte et discuté.

Une lettre d'attestation doit être fournie pour confirmer que la substance active, les matières premières et les réactifs utilisés pour fabriquer la substance active ne présentent aucun risque de transmission d'agents responsables d'encéphalopathies spongiformes animales.

Lorsqu'il est disponible, un CPE démontrant la conformité aux normes (EST) doit être fourni. Une copie complète du certificat d'examen de la conformité (y compris toutes les annexes) doit être fournie dans le module 1.

Documents de référence : ICH Q6A.

3.2. S.2.4 Contrôles des étapes critiques et intermédiaires

Étapes critiques : les essais et les critères d'acceptation (avec justification, y compris les données expérimentales) effectués aux étapes critiques identifiées au point 3.2.S.2.2 du processus de fabrication afin de garantir que le processus est contrôlé doivent être fournis.

Produits intermédiaires : des informations sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés au cours du processus doivent être fournies.

Lorsque la procédure DOM est utilisée, un renvoi à la partie restreinte du DOM est considéré comme suffisant pour cette section du DP, à l'exception des informations qui sont également pertinentes pour le demandeur.

3.2. S.2.5 Validation et/ou évaluation du processus

Les études de validation et/ou d'évaluation du processus pour le traitement aseptique et la stérilisation doivent être incluses.

Lorsque la procédure DOM est utilisée, un renvoi à la partie restreinte du DOM est considéré comme suffisant pour cette section du DP.

Les exigences suivantes s'appliquent à la troisième option pour la soumission d'informations sur les substances actives, lorsque tous les détails sont fournis dans le dossier.

Les processus de fabrication de toutes les substances actives doivent être correctement contrôlés. Si la substance active est préparée sous forme stérile, une description complète des méthodes de traitement aseptique et/ou de stérilisation doit être fournie. Les contrôles utilisés pour maintenir la stérilité de la substance active pendant le stockage et le transport doivent également être fournis. Les processus alternatifs doivent être justifiés et décrits (voir les orientations du point 3.2.S.2.2 pour le niveau de détail attendu).

3.2. S.2.6 Développement du processus de fabrication

Une description et une discussion doivent être fournies concernant les changements significatifs apportés au processus de fabrication et/ou au site de fabrication de la substance active utilisée dans la production de lots comparatifs de biodisponibilité ou de biowaiver, de lots à échelle réduite, de lots pilotes et, si disponibles, de lots à l'échelle de production. Il convient de se référer aux données sur la substance active fournies à la section 3.2. S.4.4.

Lorsque la procédure DOM est utilisée, un renvoi à la partie restreinte du DOM est considéré comme suffisant pour cette section du développement pharmaceutique.

3.2. S.3 Description

3.2. S.3.1 Élaboration de la structure et d'autres caractéristiques

La confirmation de la structure, basée par exemple sur la voie de synthèse et les analyses spectrales, doit être fournie. Des informations telles que le potentiel d'isomérisation, l'identification de la stéréochimie ou le potentiel de formation de polymorphes doivent également être incluses.

Élaboration de la structure

Le DP doit inclure des copies certifiées conformes des spectres, des attributions de pics et une interprétation détaillée des données des études réalisées pour élucider et/ou confirmer la structure de la substance active. Le RGQ- doit inclure une liste des études réalisées et une conclusion (par exemple, si les résultats corroborent la structure proposée).

Pour les substances actives non décrites dans une pharmacopée officiellement reconnue, les études réalisées pour élucider et/ou confirmer la structure chimique comprennent généralement l'analyse élémentaire, les études infrarouges (IR), ultraviolettes (UV), la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et les Spectres de Masse (SM). D'autres tests peuvent inclure la diffraction des rayons X sur poudre (DRX) et la Calorimétrie Différentielle à Balayage (CDB).

Pour les substances actives décrites dans une pharmacopée officiellement reconnue, il est généralement suffisant de fournir des copies du spectre IR de la substance active de chaque fabricant proposé, analysées simultanément avec un

étalon de référence de la pharmacopée. Voir la section 3.S.5 pour plus de détails sur les étalons ou matériaux de référence acceptables.

Isomérisie/Stéréochimie

Lorsqu'une substance active est chirale, il convient de préciser si des stéréo-isomères spécifiques ou un mélange de stéréo-isomères ont été utilisés dans les études biologiques comparatives, et d'indiquer le stéréo-isomère de la substance active à utiliser dans le produit pharmaceutique vétérinaire.

En cas de stéréo-isomérisie potentielle, il convient d'inclure une discussion sur les isomères possibles résultant du procédé de fabrication et les étapes d'introduction de la chiralité. L'identité de la composition isomérique de la substance active avec celle du produit comparateur doit être établie. Des informations sur les propriétés physiques et chimiques du mélange d'isomères ou de l'énantiomère individuel doivent être fournies, le cas échéant. La spécification de la substance active doit inclure un test visant à garantir l'identité et la pureté isomériques.

Le potentiel d'interconversion des isomères dans le mélange isomérique, ou de racémisation de l'énantiomère unique, doit être discuté.

Lorsqu'un seul énantiomère de la substance active est revendiqué pour des substances actives non pharmacopées, une preuve sans équivoque de la configuration absolue des centres asymétriques doit être fournie, telle que déterminée par radiographie d'un monocristal.

Si, compte tenu de la structure de la substance active, il n'existe aucun risque de stéréo-isomérisie, une déclaration à cet effet suffit.

Polymorphisme

De nombreuses substances actives peuvent exister sous différentes formes physiques à l'état solide.

Le polymorphisme se caractérise par la capacité d'une substance active à exister sous la forme de deux ou plusieurs phases cristallines présentant des arrangements et/ou des conformations différentes des molécules dans le réseau cristallin. Les solides amorphes sont constitués d'arrangements désordonnés de molécules et ne possèdent pas de réseau cristallin distinct.

Les solvates sont des formes cristallines contenant des quantités stœchiométriques ou non stœchiométriques d'un solvant. Si le solvant incorporé est de l'eau, les solvates sont aussi communément appelés hydrates.

Les formes polymorphes d'un même composé chimique diffèrent par leur structure interne à l'état solide et peuvent donc posséder des propriétés chimiques et physiques différentes, notamment en termes de compactage, de propriétés thermodynamiques, spectroscopiques, cinétiques, interfaciales et mécaniques. Ces propriétés peuvent avoir un impact

direct sur la transformabilité de la substance active, la fabricabilité du produit pharmaceutique et sa qualité/performance, notamment sa stabilité, sa dissolution et sa biodisponibilité. L'apparition ou la disparition inattendue d'une forme polymorphe peut entraîner de graves conséquences pharmaceutiques.

Les demandeurs et les fabricants de substances actives doivent posséder des connaissances adéquates sur le polymorphisme des substances actives utilisées et/ou produites. Les informations sur le polymorphisme peuvent provenir de la littérature scientifique, de brevets, de recueils ou d'autres références afin de déterminer si le polymorphisme est préoccupant. Le criblage polymorphe est généralement réalisé par des études de cristallisation utilisant différents solvants et conditions.

Plusieurs méthodes permettent de caractériser les formes polymorphes d'une substance active. La mise en évidence d'une structure non équivalente par diffraction des rayons X sur monocristal est actuellement considérée comme la preuve définitive du polymorphisme. La DRX peut également être utilisée pour fournir une preuve irréfutable du polymorphisme. D'autres méthodes, notamment la microscopie, l'analyse thermique (par exemple, DSC, analyse thermogravimétrique et microscopie à platine chauffante) et la spectroscopie (par exemple, IR, Raman, résonance magnétique nucléaire du solide [RMNs]) sont utiles pour caractériser plus précisément les formes polymorphes. Lorsque le polymorphisme est un problème, les demandeurs/fabricants de substances actives doivent démontrer qu'ils disposent d'une méthode appropriée, capable de distinguer les différents polymorphes.

L'arbre de décision 4(1) de la norme ICH Q6A peut être utilisé lorsqu'un dépistage est nécessaire, et l'arbre de décision 4(2) peut être utilisé pour déterminer si différentes formes polymorphes présentent des propriétés différentes susceptibles d'affecter les performances, la biodisponibilité et la stabilité du médicament vétérinaire, et pour décider si un polymorphe privilégié doit être surveillé lors de la libération et du stockage de la substance active. Lorsqu'un polymorphe privilégié est disponible, des critères d'acceptation doivent être intégrés à la spécification de la substance active afin de garantir l'équivalence polymorphe du matériel commercial et des lots de substance active utilisés.

La caractérisation polymorphe des lots de substance active utilisés dans les études de biodisponibilité comparative ou de dispense de biodisponibilité par les méthodes mentionnées ci-dessus doit être fournie. La méthode utilisée pour contrôler la forme polymorphe doit être démontrée comme étant spécifique à la forme privilégiée.

Le polymorphisme peut également inclure des produits de solvation ou d'hydratation (également appelés pseudopolymorphes). Si la substance active est utilisée sous forme solvatée, les informations suivantes doivent être fournies :

- Spécifications de la substance active sans solvant (3.2.S.2.4), si ce composé est un précurseur synthétique ;
- Spécifications de la substance active solvatée, y compris les limites appropriées concernant le rapport pondéral substance active/solvant (avec données à l'appui des limites proposées) ;
- Description de la méthode utilisée pour préparer le solvate (3.2.S.2.2).

Distribution granulométrique

Pour les substances actives peu solubles contenues dans les médicaments vétérinaires solides ou les médicaments vétérinaires liquides contenant une substance active non dissoute, la distribution granulométrique du matériau peut avoir un effet sur le comportement in vitro et/ou in vivo du médicament vétérinaire.

La distribution granulométrique peut également jouer un rôle important dans les performances de la forme galénique (par exemple, l'administration de produits pour inhalation), l'uniformité du contenu des comprimés à faible dose (par exemple, 2 mg ou moins), l'onctuosité souhaitée des préparations ophtalmiques et la stabilité des suspensions.

Si la distribution granulométrique est un paramètre important (par exemple, comme dans les cas ci-dessus), les résultats d'une étude portant sur plusieurs lots de la substance active doivent être fournis, y compris la caractérisation du ou des lots utilisés dans les études comparatives de biodisponibilité ou de dispense de biodisponibilité. Les spécifications de la substance active doivent inclure des contrôles de la distribution granulométrique afin de garantir la cohérence avec le matériau du ou des lots utilisés dans les études comparatives de biodisponibilité et de dispense de biodisponibilité (par exemple, les limites pour 10 jours, 50 jours et 90 jours). Les critères doivent être établis statistiquement sur la base de l'écart type des résultats des études mentionnées précédemment. Les critères d'acceptation possibles pour les limites de distribution granulométrique sont fournis à titre indicatif :

- 10 jours : pas plus de (NMT) 10 % du volume total inférieur à X μm
- 50 jours : XX μm - XXX μm
- 90 jours : pas moins de (NLT) 90 % du volume total inférieur à XXXX μm .

D'autres contrôles de la distribution granulométrique peuvent être considérés comme acceptables, s'ils sont scientifiquement justifiés.

Documents de référence : ICH Q6A

3.2. S.3.2 Impuretés

Des informations sur les impuretés doivent être fournies.

Les principes de contrôle des impuretés (par exemple, déclaration, identification et qualification) sont détaillés dans les lignes directrices ICH Q3A, Q3B et Q3C relatives aux impuretés. Des informations

ef

complémentaires visant à approfondir certains éléments abordés dans les lignes directrices ICH sont présentées ci-dessous.

Qu'une norme de pharmacopée soit revendiquée ou non, une analyse des impuretés potentielles et réelles résultant de la synthèse, de la fabrication ou de la dégradation de la substance active doit être fournie. Cette analyse doit couvrir les matières premières, les sous-produits, les intermédiaires, les impuretés chirales et les produits de dégradation, et inclure les noms chimiques, les structures et les origines. L'analyse des substances actives de pharmacopée ne doit pas se limiter aux impuretés spécifiées dans la monographie de la substance active.

Les tableaux du modèle RGQ doivent être utilisés pour résumer les informations sur les impuretés liées à la substance active et au procédé. Dans le RGQ, le terme origine désigne la manière et le lieu d'introduction de l'impureté (par exemple, « intermédiaire de synthèse issu de l'étape 4 de la synthèse », « sous-produit potentiel dû à un réarrangement issu de l'étape 6 de la synthèse »). Il convient également d'indiquer si l'impureté est un métabolite de la substance active.

Les seuils ICH pour la déclaration, l'identification (utilisés pour fixer la limite pour les impuretés individuelles inconnues) et la qualification sont déterminés en fonction de l'exposition potentielle à l'impureté, par exemple par la Dose Journalière Maximale (DJM) de la substance active. Pour les substances actives disponibles sous plusieurs formes galéniques et dosages ayant des DJM différentes, il est impératif de prendre en compte les seuils et les contrôles correspondants pour chaque présentation afin de garantir que les risques liés aux impuretés ont été pris en compte. Ceci est généralement réalisé en utilisant la DJM quotidienne potentielle la plus élevée, plutôt que la dose d'entretien. Pour les produits parentéraux, la dose horaire maximale de la substance active doit également être incluse.

Il est reconnu que les substances actives d'origine semi-synthétique ne relèvent pas du champ d'application des lignes directrices ICH sur les impuretés. Toutefois, selon la nature de la substance active et l'ampleur des étapes de modification chimique, les principes de contrôle des impuretés (par exemple, déclaration, identification et qualification) pourraient également être étendus aux substances actives d'origine semi-synthétique. À titre d'exemple, une substance active dont la molécule précurseur est issue d'un processus de fermentation, ou un produit naturel d'origine végétale ou animale ayant ensuite subi plusieurs réactions de modification chimique, relèverait généralement de ce champ d'application, tandis qu'une substance active dont la seule étape chimique est la formation d'un sel à partir d'un produit de fermentation ne relèverait généralement pas de ce champ d'application. Il est entendu qu'une certaine latitude existe pour ces types de substances actives.

Identification des impuretés

Les pharmacopées reconnaissent que les substances actives peuvent provenir de sources diverses et contenir des impuretés non prises en compte lors de l'élaboration de la monographie. De plus, un changement dans la production ou la source peut entraîner la formation d'impuretés supplémentaires non contrôlées par la monographie officielle. Par conséquent, chaque développement pharmaceutique est évaluée indépendamment afin de prendre en compte les impuretés potentielles pouvant résulter de la ou des voies de synthèse proposées. Pour ces raisons, les limites ICH pour les impuretés non spécifiées (par exemple, 0,10 % ou 1,0 mg par jour (la plus faible des deux) pour les substances actives ayant une dose quotidienne maximale ≤ 2 g/jour) sont généralement recommandées, plutôt que les limites générales pour les impuretés non spécifiées figurant dans la monographie officielle et potentiellement supérieures à la limite ICH applicable.

Qualification des impuretés

Les lignes directrices de l'ICH sur les impuretés doivent être consultées pour connaître les options de qualification des impuretés. La limite spécifiée pour une impureté identifiée dans une pharmacopée officiellement reconnue est généralement considérée comme qualifiée. Voici une autre option pour la qualification des impuretés dans les substances actives existantes :

La limite d'une impureté présente dans une substance active existante peut être acceptée en comparant les résultats d'impuretés trouvés dans la substance active existante avec ceux observés dans un produit innovant utilisant la même procédure analytique validée et indicatrice de stabilité (par exemple, des études comparatives par CLHP). Si des échantillons du produit innovant ne sont pas disponibles, le profil d'impuretés peut également être comparé à celui d'un autre produit pharmaceutique vétérinaire préqualifié ayant la même voie d'administration et des caractéristiques similaires (par exemple, comprimé ou gélule). Il est recommandé de mener les études sur des échantillons comparables (par exemple, âge des échantillons) afin d'obtenir une comparaison significative des profils d'impuretés.

Les niveaux d'impuretés générés par les études réalisées dans les conditions de stockage accélérées ou contraintes du produit pharmaceutique innovateur ou préqualifié ne sont pas considérés comme acceptables/qualifiés.

Une impureté spécifiée présente dans la substance active existante est considérée comme qualifiée si sa quantité dans la substance active existante reflète les niveaux observés dans le produit pharmaceutique innovateur ou préqualifié.

Base de définition des critères d'acceptation

La base de définition des critères d'acceptation des impuretés doit être fournie. Cela est établi en tenant compte des seuils d'identification et de qualification des impuretés liées à la substance active (par exemple, matières premières, sous-produits, intermédiaires, impuretés chirales ou produits de dégradation) et des limites de concentration des impuretés liées au procédé (par exemple, solvants résiduels), conformément aux lignes directrices ICH applicables (par exemple, Q3A, Q3C).

Le niveau qualifié doit être considéré comme la limite maximale autorisée. Cependant, les limites considérablement plus larges que la capacité réelle du procédé de fabrication sont généralement déconseillées. C'est pourquoi les critères d'acceptation sont également établis en tenant compte des niveaux réels d'impuretés détectés dans plusieurs lots de la substance active de chaque fabricant, y compris ceux des lots utilisés pour les études de biodisponibilité comparative ou de dispense de biodisponibilité. Lors de la communication des résultats d'essais quantitatifs, il convient de fournir les résultats numériques réels plutôt que des mentions vagues telles que « dans les limites » ou « conforme ». Lorsqu'un grand nombre de lots ont été testés, il est acceptable de résumer les résultats de l'ensemble des lots testés avec une gamme de résultats analytiques.

Si des impuretés identifiées, spécifiées dans une monographie officielle de pharmacopée, ne sont pas contrôlées par la procédure analytique interne de routine proposée, une justification de leur exclusion des analyses de routine doit être fournie. Si aucune justification acceptable ne peut être fournie, il convient de démontrer que la méthode interne de routine est capable de détecter et de séparer les impuretés spécifiées dans la monographie officielle de pharmacopée à un niveau acceptable (par exemple, 0,10 %). Si une telle démonstration ne peut être réalisée, une étude ponctuelle doit être réalisée en appliquant la méthode de la pharmacopée à plusieurs lots récents afin de démontrer l'absence des impuretés listées dans la pharmacopée.

Pour des conseils sur les limites acceptables de solvant résiduel, se référer à la norme VICH GL18(R).

L'absence d'impuretés hautement toxiques (généotoxiques) connues, utilisées dans le procédé ou formées comme sous-produits, doit être discutée et des limites appropriées doivent être proposées. Les limites doivent être justifiées par une référence appropriée aux directives disponibles ou par la fourniture de données de sécurité expérimentales ou de données publiées dans des revues à comité de lecture.

Les résidus de catalyseurs métalliques utilisés dans le processus de fabrication et dont la présence dans les lots de substance active est déterminée doivent être contrôlés dans les spécifications. Cette exigence ne

s'applique pas aux métaux qui sont des composants intentionnels de la substance pharmaceutique (comme un contre-ion d'un sel) ni aux métaux utilisés comme excipient pharmaceutique dans le médicament vétérinaire (par exemple, un pigment d'oxyde de fer). La ligne directrice sur les limites de spécification pour les résidus de catalyseurs métalliques ou de réactifs métalliques, ou toute autre approche équivalente, peut être utilisée pour résoudre ce problème. Cette exigence ne s'applique généralement pas aux contaminants métalliques étrangers, qui sont mieux traités par les BPF, les BPD ou toute autre disposition qualité pertinente, telle que le test des métaux lourds dans les monographies des pharmacopées reconnues qui couvrent la contamination par les métaux provenant des équipements de fabrication et de l'environnement.

Documents de référence :

- **VICH GL10(R)** Impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses vétérinaires
- **VICH GL18(R)** Impuretés : Solvants résiduels dans un nouveau médicament vétérinaire, principes actifs, excipients

<http://www.vichsec.org/en/guidelines2.htm>

3.2. S.4 Contrôle de la substance active

3.2. S.4.1 Spécifications

Les spécifications de la substance active doivent être fournies.

Comme l définit la directive Q6A de l'ICH, une spécification est :

« Une liste de tests, de références à des procédures analytiques et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des limites numériques, des plages ou d'autres critères pour les tests décrits. Elle établit l'ensemble des critères auxquels une substance active ou un médicament vétérinaire doit se conformer pour être considéré comme acceptable pour l'usage prévu.

La « conformité aux spécifications » signifie que la substance active et/ou le médicament vétérinaire, lorsqu'ils sont testés selon les procédures analytiques indiquées, satisferont aux critères d'acceptation indiqués. Les spécifications sont un élément essentiel de la qualité.

Les normes proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités réglementaires. Des copies des spécifications de la substance active, datées et signées par le personnel autorisé (par exemple, le responsable du service de contrôle ou d'assurance qualité), doivent être fournies dans le développement pharmaceutique, y compris les spécifications de chaque fabricant de substance active ainsi que celles du fabricant de médicaments vétérinaires.

La spécification de la substance active du fabricant de médicaments vétérinaires doit être résumée conformément au tableau du modèle RGQ, sous les rubriques « tests », « critères d'acceptation » et « procédures analytiques » (y compris les types, les sources et les versions des méthodes).

La norme déclarée par le demandeur peut être une norme officinale officiellement reconnue (par exemple, PB) ou une norme interne (du fabricant).

Le numéro de référence et la version de la spécification (par exemple, le numéro de révision et/ou la date) doivent être fournis à des fins de contrôle de version.

- Pour les procédures analytiques, le type doit indiquer le type de procédure analytique utilisée (par exemple, visuelle, IR, UV, CLHP, diffraction laser). La source fait référence à l'origine de la procédure analytique (par exemple, PB, interne) et la version (par exemple, numéro de code/version/date) doit être fournie à des fins de contrôle de version.

Lorsqu'il existe plusieurs fabricants de substances actives, les spécifications des substances actives du fabricant du MVP doivent constituer un ensemble unique de spécifications, identiques pour chaque fabricant. Il est acceptable d'inclure dans la spécification plusieurs critères d'acceptation et/ou méthodes d'analyse pour un même paramètre, avec la mention « pour la substance active du fabricant A » (par exemple, dans le cas des solvants résiduels).

Tout essai non systématique doit être clairement identifié comme tel et justifié, accompagné d'une proposition de fréquence.

La ligne directrice ICH Q6A présente des recommandations pour un certain nombre d'essais et de critères universels et spécifiques pour les substances actives.

Référence :

ICH, Q6A, pharmacopée officiellement reconnue

VICH GL39 — Spécifications : Procédures d'essai et critères d'acceptation pour les nouvelles substances médicamenteuses vétérinaires et les nouveaux médicaments :

<http://www.vichsec.org/en/guidelines2.htm>

3.2. S.4.2 Procédures analytiques

Les procédures analytiques utilisées pour tester la substance active doivent être fournies.

Des copies des procédures analytiques internes utilisées pour générer les résultats des essais fournis dans le dossier de produit, ainsi que celles proposées pour les essais de routine de la substance active par le

fabricant de médicaments vétérinaires doivent être fournies. Fournir des copies des procédures analytiques utilisées dans les pharmacopées.

Des tableaux pour résumer un certain nombre de différentes procédures analytiques et informations de validation (par exemple, les méthodes de test CLHP / impureté, les méthodes CG) peuvent être trouvées dans la section d'informations régionales 2.3.R du RGQ (c'est-à-dire 2.3.r.2). Ces tableaux doivent être utilisés pour résumer les procédures analytiques internes du fabricant de médicaments vétérinaires pour déterminer les solvants résiduels, le test et la pureté de la substance active, dans la section 2.3.s.4.2 du RGQ. D'autres méthodes utilisées pour générer des données de test et de pureté dans la MP peuvent être résumées dans 2.3.s.4.4 (c) ou 2.3.s.7.3 (b) du RGQ. Les méthodes de recueil officiellement reconnues ne doivent pas être résumées à moins que des modifications aient été apportées.

Bien que le CLHP soit normalement considéré comme la méthode de choix pour déterminer les impuretés actives liées aux substances, d'autres méthodes chromatographiques telles que chromatographie en Phase Gazeuse (CG) et Chromatographie sur Couche Mince (CCM) peuvent également être utilisées, si elles sont validées de manière appropriée. Pour déterminer les substances apparentées, les normes de référence doivent normalement être disponibles pour chacune des impuretés identifiées, en particulier celles connues pour être toxiques et la concentration des impuretés doit être quantifiée par rapport à leurs propres normes de référence. Les normes d'impureté peuvent être obtenues à partir de pharmacopées (impuretés individuelles ou mélanges de résolution), à partir de sources commerciales ou en interne préparée. Il est considéré comme acceptable d'utiliser la substance active comme norme externe pour estimer les niveaux d'impuretés, à condition que les facteurs de réponse de ces impuretés soient suffisamment proches de ceux de la substance active, c'est-à-dire entre 80 et 120%. Dans les cas où le facteur de réponse est en dehors de cette plage, il peut toujours être acceptable d'utiliser la substance active, à condition qu'un facteur de correction soit appliqué. Les données pour supporter le calcul du facteur de correction doivent être fournies pour une méthode interne. Les impuretés non spécifiées peuvent être quantifiées en utilisant une solution de la substance active comme norme de référence à une concentration correspondante à la limite établie pour les impuretés non spécifiées individuelles (par exemple 0,10%).

Les Tests d'Adéquation du Système (TAS) représentent une partie intégrante de la méthode et sont utilisés pour assurer les performances adéquates du système chromatographique choisi. Au minimum, les méthodes de pureté CLHP et CG devraient inclure des TAS pour la résolution et la répétabilité. Pour les méthodes CLHP pour contrôler les impuretés actives liées aux substances, cela se fait généralement en utilisant une solution de la substance active avec une concentration correspondant à la limite des impuretés non

spécifiées. La résolution des deux pics éluant les plus proches est généralement recommandée. Cependant, le choix de pics alternatifs peut être utilisé s'il est justifié (par exemple, le choix d'une impureté toxique).

3.1. S.4.3 Procédures analytiques et validation

Les informations de validation analytique, y compris les données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour tester la substance active, doivent être fournies.

Des copies des rapports de validation pour les procédures analytiques utilisées pour générer des résultats de test fournies dans le développement pharmaceutique (DP), ainsi que celles proposées pour les tests de routine de la substance active par le fabricant de médicament vétérinaire, doivent être fournies.

Des tableaux pour résumer un certain nombre de différentes procédures analytiques et informations de validation (par exemple, les méthodes de test CLHP / impureté, les méthodes CG) peuvent être trouvées dans la section d'informations régionales 2.3.R de la RGQ (c'est-à-dire 2.3.r.2). Ces tableaux doivent être utilisés pour résumer les informations de validation des procédures analytiques du fabricant de médicament vétérinaire pour déterminer les solvants résiduels, le test et la pureté de la substance active, dans la section 2.3.s.4.3 de la RGQ. Les données de validation pour les autres méthodes utilisées pour générer des données de test et de pureté dans la DP peuvent être résumées dans 2.3.S.4.4 (c) ou 2.3.S.7.3 (b) de la RGQ.

Tel que reconnu par les autorités réglementaires et les pharmacopées elles-mêmes, la vérification des méthodes adjuvantes peut-être nécessaire. Les méthodes adjuvantes publiées sont généralement validées sur la base d'une substance active ou d'un médicament vétérinaire provenant d'un fabricant spécifique. Différentes sources de la même substance active ou médicaments vétérinaires peuvent contenir des impuretés et / ou des produits de dégradation qui n'ont pas été pris en compte lors du développement de la monographie. Par conséquent, la monographie et la méthode compensée doivent être démontrées adaptées pour contrôler le profil d'impureté de la substance active à partir de là ou des sources prévues.

En général, la vérification n'est pas nécessaire pour les méthodes de test de substances actives compensées. Cependant, la spécificité d'une méthode de dosage de compensation spécifique doit être démontrée s'il existe des impuretés potentielles qui ne sont pas spécifiées dans la monographie compensée. Si une méthode compensée officiellement reconnue est utilisée pour contrôler les impuretés actives liées aux substances qui ne sont pas spécifiées dans la monographie, une validation complète de la méthode est attendue par rapport à ces impuretés.

Si une norme comparable officiellement reconnue est revendiquée et qu'une méthode interne est utilisée au lieu de la méthode compensée (par exemple pour le test ou pour les impuretés spécifiées), l'équivalence des méthodes internes et adjuvante doit être démontrée. Cela pourrait être accompli en effectuant des analyses en double d'un échantillon par

les deux méthodes et en fournissant les résultats de l'étude. Pour les méthodes d'impureté, l'échantillon analysé devrait être la substance active enrichie avec des impuretés à des concentrations équivalentes à leurs limites de spécification.

Références :

Texte VICH GL1 sur la validation des procédures analytiques

VICH GL2 Validation des procédures analytiques : Méthodologie

<http://www.vichse.org/en/guidelines2.htm>

3.2. S.4.4 Analyse des lots

Description des lots et des résultats des analyses par lots doivent être fournies.

Les informations fournies doivent inclure le numéro de lot, la taille du lot, la date et le site de production des lots de substances actifs pertinents utilisés dans la biodisponibilité comparative ou les études de bio-réalisation, les données précliniques et cliniques (le cas échéant), la stabilité, le pilote, la mise à l'échelle et, le cas échéant, les lots à l'échelle de production. Ces données sont utilisées pour établir les spécifications et évaluer la cohérence de la qualité active des substances.

Des résultats analytiques doivent être fournis à partir d'au moins deux lots de l'échelle pilote de chaque site de fabrication proposé de la substance active et doivent inclure le ou les lots (ES) utilisés dans la biodisponibilité comparative ou les études de biowaiver. Un lot à l'échelle pilote doit être fabriqué par une procédure entièrement représentative et simulée de celle à appliquer à un lot complet à l'échelle de production.

Des copies des certificats d'analyse, à la fois du ou des fabricants de substances actifs et du fabricant de médicament vétérinaire, doivent être fournies pour les lots profilés et toute société responsable de la génération des résultats des tests doit être identifiée. Les résultats des tests du fabricant médicament vétérinaire doivent être résumés dans le RGQ.

La discussion des résultats devrait se concentrer sur les observations notées pour les différents tests, plutôt que de signaler des commentaires tels que « tous les tests répondent aux spécifications ». Pour les tests quantitatifs (par exemple, les tests d'impureté individuels et totaux et les tests de dosage), il convient de garantir que les résultats numériques réels sont fournis plutôt que de vagues énoncés tels que « dans les limites » ou « conformes ».

Une discussion et une justification doivent être fournies pour toute analyse incomplète (par exemple, les résultats non testés en fonction de la spécification proposée).

3.2. S.4.5 Justification de la spécification

Une justification de la spécification de la substance active doit être fournie.

Une discussion doit être fournie sur l'inclusion de certains tests, l'évolution des tests, les procédures analytiques et les critères d'acceptation, les différences par rapport aux normes officiellement reconnues, etc. Si les méthodes officiellement reconnues ont été modifiées ou remplacées, une discussion doit être incluse.

La justification de certains tests, procédures analytiques et critères d'acceptation peut avoir été discutée dans d'autres sections du développement pharmaceutique (par exemple les impuretés, la distribution de la taille des particules) et ne doit pas être répétée ici, bien qu'une référence croisée à leur emplacement soit fournie.

3.2. S.5 Normes ou matières de référence

Des informations sur les normes de référence ou les matières de référence utilisées pour tester la substance active doivent être fournies.

Des informations doivent être fournies sur les normes de référence utilisées pour générer des données dans le développement pharmaceutique, ainsi que sur celles qui seront utilisées par le fabricant de médicament vétérinaire dans des tests de substance active de routine et de médicament vétérinaire.

La ou les sources des normes de référence ou des matériaux utilisées dans le test de la substance active doivent être fournies (par exemple celles utilisées pour l'identification, la pureté, les tests d'expérimentation). Ceux-ci pourraient être classés comme normes de référence primaires ou secondaires.

Une norme de référence primaire appropriée doit être obtenue à partir d'une source pharmacopée officiellement reconnue (par exemple, Phar.Euro., PB,) si elle existe le numéro de lot doit être fourni. Lorsqu'une norme de pharmacopée est revendiquée pour la substance active et / ou le MVP, la norme de référence principale doit être obtenue à partir de cette pharmacopée lorsqu'elle est disponible. Les normes de référence primaire provenant de sources pharmacopées officiellement reconnues n'ont pas besoin d'élucidation structurelle supplémentaire.

Sinon, une norme primaire peut être un lot de la substance active qui a été entièrement caractérisée (par exemple par les analyses IR, UV, RMN, MS). Les purifications supplémentaires spécifiques peuvent être nécessaires pour rendre la matière acceptable comme étalon chimique de référence. Les exigences de pureté d'une substance chimique de référence dépendent de son utilisation prévue. Une substance chimique de référence proposée pour un essai d'identification ne nécessite pas de purification méticuleuse, car la présence d'un faible pourcentage d'impuretés dans la substance n'a souvent aucun effet notable sur l'essai. En revanche, les substances chimiques de référence destinées à être utilisées dans des essais doivent présenter un degré de pureté élevé (par exemple, 99,5 % à l'état sec ou exemptes d'eau et de solvants).

Une référence (en interne) standard secondaire peut être utilisée en établissant il par rapport à une norme de référence primaire appropriée, par exemple en fournissant des copies lisibles de l'IR des normes de référence primaire et secondaire exécutées simultanément et en fournissant son certificat d'analyse, y compris le dosage déterminé par rapport à la norme de référence primaire. Une référence secondaire standard est souvent caractérisée et évaluée pour c'est prévu but avec supplémentaire de procédures autre que ceux utilisé dans des tests de routine (par exemple si les solvants supplémentaires sont utilisés pendant les processus de purification qui ne sont pas utilisés à des fins de routine).

Les normes de référence devraient normalement être établies pour spécifier les impuretés. Se Référer à la section 3.2.S.4.2 pour des conseils supplémentaires

Référence documents : ICH Q6A,

Des informations sur les normes ou matières de référence utilisés pour les essais de la substance active doivent être fournies.

Des informations doivent être fournies sur la ou les normes de référence utilisées pour générer les données du développement

pharmaceutique, ainsi que sur celles qui seront utilisées par le fabricant du médicament vétérinaire dans les tests de routine des substances actives et des médicaments vétérinaires .

Il convient de préciser la ou les sources des étalons ou matières premières de référence utilisés pour les essais de la substance active (par exemple, ceux utilisés pour l'identification, la pureté et les essais de dosage). Ces étalons peuvent être classés comme

étalons de référence primaires ou secondaires.

Un étalon de référence primaire approprié doit être obtenu auprès d'une pharmacopée officiellement reconnue (par exemple, Ph. Eur., Pharmacopée

Britannique), lorsqu'elle existe, et le numéro de lot doit être indiqué. Lorsqu'une norme pharmacopéique est revendiquée pour la substance active et/ou le médicament

vétérinaire , l'étalon de référence primaire doit être obtenu auprès de cette pharmacopée, lorsqu'elle est disponible. Les étalons de référence primaires provenant de pharmacopées officiellement reconnues ne nécessitent pas d'élucidation structurale supplémentaire.

Sinon, un étalon primaire peut être un lot de la substance active qui a été entièrement caractérisé (par exemple par analyses IR, UV, RMN, MS). Purification supplémentaire

Des techniques spécifiques peuvent être nécessaires pour rendre la matière acceptable en tant qu'étalon de référence chimique. Les exigences de pureté d'une substance de référence chimique dépendent de son utilisation prévue. Une substance de référence chimique proposée pour un test d'identification ne requiert pas de purification méticuleuse, car la présence d'un faible pourcentage d'impuretés n'a généralement aucun effet notable sur le test. En revanche, les substances de référence chimiques destinées à des analyses doivent présenter un haut degré de pureté (par exemple, 99,5 % sur une base sèche ou anhydre). La teneur absolue de l'étalon de référence primaire doit être déclarée et suivre le schéma suivant : 100 % moins les impuretés organiques (quantifiées par une méthode d'analyse, par exemple HPLC, DSC, etc.) moins les impuretés inorganiques moins les impuretés volatiles par perte à la dessiccation (ou teneur en eau moins les solvants résiduels).

Un étalon de référence secondaire (ou interne) peut être utilisé en le validant par rapport à un étalon de référence primaire approprié, par exemple en fournissant des copies lisibles des spectres IR des étalons de référence primaire et secondaire analysés simultanément, ainsi que son certificat d'analyse, incluant le dosage déterminé par rapport à l'étalon de référence primaire. Un étalon de référence secondaire est souvent caractérisé et évalué pour l'usage auquel il est destiné, au moyen de procédures supplémentaires autres que celles utilisées lors des analyses de routine (par exemple, si des solvants supplémentaires sont utilisés lors du processus de purification additionnel). (non utilisé à des fins courantes). Des normes de référence doivent normalement être établies pour les impuretés spécifiées. Se référer à la section 3.2.S.4.2 pour plus d'informations.

3.2. S.6 Système de fermeture des récipients

Une description du ou des systèmes de fermeture du conteneur doit être fournie, y compris l'identité de matériels de construction de chaque composant de l'emballage primaire et leurs spécifications. Ces spécifications doivent inclure une description et une identification (ainsi que les dimensions critiques avec des dessins, le cas échéant). Les méthodes non pharmacologiques (avec validation) doivent être incluses, le cas échéant.

Pour les composants d'emballage secondaire non fonctionnels (par exemple, ceux qui n'offrent pas de protection supplémentaire), seule une brève description doit être fournie. Pour les composants d'emballage secondaire fonctionnels, des informations complémentaires doivent être fournies.

L'adéquation doit être discutée en ce qui concerne, par exemple, le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la substance active, y compris la sorption à récipient et lixiviation, et/ou sécurité des matériaux de construction.

Les composants de l'emballage primaire sont ceux qui sont en contact direct avec la substance active ou le médicament vétérinaire. Les spécifications des composants de l'emballage primaire doivent être fournies et inclure un test spécifique d'identification (par exemple, IR).

Des copies des étiquettes apposées sur l'emballage secondaire de la substance active doivent être fournies et inclure les conditions de stockage. De plus, le nom et l'adresse du fabricant de la substance active doivent figurer sur le récipient, qu'un réétiquetage soit effectué ou non à un stade quelconque du processus de distribution de la substance active.

3.2. S.7 Stabilité

3.2. S.7.1 Résumé des stabilités et conclusions

Il convient de résumer les types d'études réalisées, les protocoles utilisés et leurs résultats.

Ce résumé doit inclure les résultats, par exemple, des études de dégradation forcée et des conditions de stress, ainsi que les conclusions relatives aux conditions de stockage et à la date de nouveau test ou à la durée de conservation, le cas échéant. L'objectif des tests de stabilité est de : « Fournir des preuves de la façon dont la qualité d'une substance active ou d'un médicament vétérinaire varie au fil du temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la lumière. »

Les tableaux du modèle RGQ doivent être utilisés pour résumer les résultats des études de stabilité et les informations connexes (par exemple, conditions, paramètres de test, conclusions, engagements). **Test de stress**

Des publications issues de la littérature évaluée par des évaluateurs pourraient être soumises pour soutenir/remplacer les données expérimentales

Les tests de stress de la substance active permettent d'identifier les produits de dégradation probables, ce qui permet d'établir les voies de dégradation et la stabilité intrinsèque de la molécule, et de valider le pouvoir indicateur de stabilité des procédures analytiques utilisées. La nature des tests de stress dépend de la substance active et du type de médicament vétérinaire concerné.

Les voies de dégradation des substances actives sont généralement des réactions d'hydrolyse, d'oxydation, de photolyse et/ou de chimie acido-basique. Pour induire ces réactions, la substance active ou médicament

vétérinaire est mis en solution manière appropriée par exemple, dans les conditions indiquées dans le tableau suivant.

Facteur de stress	Conditions
Chaleur	60°C
Humidité	75% RH ou plus grand
Acide	0,1 N HCl
Base	0,1 N NaOH
Oxydatif	3% H ₂ O ₂
Photolytique	Lampe aux halogénures métalliques, Hg Xe ou UV- B/fluorescent
Métal ions (facultatif)	0,05 M Fe ²⁺ ou Cu ²⁺

L'objectif n'est pas de dégrader complètement substance active, mais de générer une légère dégradation, généralement une perte de 10 à 30 % de substance active par dosage par rapport à la substance active non dégradée. Cette cible est choisie de manière à ce qu'une certaine dégradation se produise, mais pas au point de générer des produits de dégradations secondaires. En l'absence totale de produits de dégradation après 10 jours, la substance active est considérée comme stable. Si une dégradation est détectable mais que son ampleur est inférieure à 10 %, les facteurs de stress ou les conditions de stress, ou les deux, doivent être augmentés.

Les tests de stress doivent être effectués sur un seul lot de substance active. Les tests de photostabilité doivent en faire partie intégrante. Les conditions standard pour les tests de photostabilité sont décrites dans la norme VICH GL5.

La dégradation à l'état solide peut également être prise en compte. Pour les substances actives, le placement d'un échantillon solide à des températures élevées (par exemple, entre 60 et 120 °C, soit 5 à 10 °C en dessous du point de fusion) peut générer des composés de dégradation. En raison de ces conditions plus sévères, ces composés peuvent ne pas être observés lors des études

s de vieillissement accéléré. Toutefois, cette approche permet de générer des produits de dégradation qui peuvent servir de cas extrême pour évaluer les performances de la méthode analytique.

L'étude des produits de dégradation en conditions de stress est également utile pour développer et valider des méthodes analytiques appropriées. Toutefois, il n'est pas toujours nécessaire de rechercher spécifiquement certains produits de dégradation s'il a été démontré qu'ils ne se forment pas dans des conditions de vieillissement accéléré ou de stockage prolongé. Les résultats de ces études font partie intégrante des informations fournies à l'ABREVPA. Pour les substances actives non décrits dans une officielle monographie de la pharmacopée, il y a deux options :

- Lorsqu'elles sont disponibles, il est acceptable de fournir les données pertinentes publiées dans la littérature « évaluée par les pairs » pour étayer les voies de dégradation proposées.

- Lorsqu'aucune donnée n'est disponible dans la littérature scientifique, y compris les pharmacopées officielles, test de stress devrait être exécuté. Résultats de ces études feront partie intégrante des informations fournies à l'ABREVPA.

Référence: VICH GL5 Test de photostabilité des nouvelles substances et médicaments vétérinaires.

Essais accélérés et à long terme

Résumer le programme d'essais de stabilité et rapporter les résultats des essais de stabilité d'au moins trois lots (au moins un à l'échelle de production et deux à l'échelle pilote) de la substance active. Les données relatives à chaque attribut doivent être présentées, les tendances analysées et une date de réessai doit être proposée. Des informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et leur validation doivent être incluses.

Décrire la méthodologie utilisée lors des études de stabilité ; si elle est identique à la méthodologie décrite ailleurs dans le dossier, une référence croisée suffira. Si une méthodologie différente a été utilisée, fournir la validation des essais pour les impuretés, y compris les produits de dégradation et le dosage, ainsi que celle des autres tests nécessaires.

Au moment de la soumission du dossier, les exigences générales sont les suivantes :

Température de stockage (°C)	Humidité relative(HR) (%)	Période minimale couverte par les données lors de la soumission (mois)
Accéléré: 40±2	75±5	6
Long terme: 30±2	75±5	12

Remarque : Sauf justification contraire, la température de 30 ± 2 °C et l'humidité relative de 75 ± 5 % constituent la condition de stabilité à long terme pour les médicaments vétérinaires destinés à être commercialisés au Burundi.

Une déclaration de stockage doit être proposée pour l'étiquetage (le cas échéant), laquelle doit être basée sur l'évaluation de la stabilité de la substance active.

Une période de contre-essai doit être déterminée à partir des informations sur la stabilité, et la date de contre-essai approuvée doit figurer sur l'étiquette du récipient et sur le certificat d'analyse.

Sauf justification contraire, les études de stabilité à long terme doivent être réalisées à 30 ± 2 °C et 75 ± 5 % d'humidité relative.

3.2.S.7.2 Données de stabilité

Les résultats des études de stabilité (par exemple, études de dégradation forcée et conditions de stress) doivent être présentés sous une forme appropriée, telle que tableau, graphique ou texte.

Les informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et leur validation doivent être incluses.

Les résultats de stabilité réels utilisés pour justifier la période de contre-essais proposée doivent être inclus dans le dossier. Pour les essais quantitatifs (par exemple, essais sur les produits de dégradation individuels et totaux et essais d'analyse), il convient de s'assurer que des résultats numériques précis sont fournis plutôt que des mentions vagues telles que « dans les limites » ou « conforme ».

Références : VICH GL3 (R) – Essais de stabilité des nouvelles substances et médicaments vétérinaires

3.2. P Médicaments vétérinaires

3.2. P.1 Description et Composition du médicament vétérinaire

Information fourni devrait inclure :

3.2. P.1 .1 Description de la forme pharmaceutique

La description du médicament vétérinaire doit inclure la description physique, les concentrations disponibles, le mécanisme de libération (par exemple, libération immédiate, injection à action prolongée), ainsi que toute autre caractéristique distinctive, par exemple

« Le bolus X 100 mg proposé est disponible sous forme de comprimés blancs, ovales, pelliculés, portant l'inscription « 100 » sur une face et une ligne de cassure sur l'autre face. »

3.2. P.1.2 Composition

Liste de tous les composants de la forme posologique et leur quantité par unité (y compris les excédents, le cas échéant), la fonction des composants et une référence à leurs normes de qualité (par exemple, monographies officinales ou spécifications du fabricant)

Les tableaux du modèle RGQ doivent être utilisés pour résumer la composition du médicament vétérinaire et exprimer la quantité de chaque composant par unité (par exemple, mg par comprimé, mg par ml, mg par flacon) et en pourcentage, en indiquant le poids total ou la mesure de l'unité posologique. Les composants individuels des mélanges préparés en interne (par exemple les enrobages) devraient être inclus dans les tableaux, où en vigueur.

Tous les composants utilisés dans le processus de fabrication doivent être inclus, y compris ceux qui ne peuvent pas être ajoutés à chaque lot (par exemple, acides et bases), ceux qui peuvent être éliminés pendant le traitement (par exemple, solvants) et tous les autres (par exemple, azote, silicone pour les bouchons). Si le médicament vétérinaire est formulé avec une fraction active, la composition de ce principe actif doit être clairement indiquée. Tous les excédents doivent être clairement indiqués (par exemple, (par exemple : « contient 2 % de principe actif en excès pour compenser les pertes de fabrication »)). Les composants doivent être déclarés par leurs noms propres ou communs, leurs normes de qualité (par exemple Pharmacopée Britannique (PB), interne) et, le cas échéant, leurs grades (par exemple « Cellulose microcristalline NF (PH 102) ») et leurs caractéristiques techniques particulières (par exemple lyophilisé, micronisé, solubilisé, émulsifié).

La fonction de chaque composant (par exemple, diluant/charge, liant, désintégrant, lubrifiant, agent glissant, solvant de granulation, agent d'enrobage, conservateur antimicrobien) doit être indiquée. Si un excipient remplit plusieurs fonctions, la fonction prédominante doit être indiquée.

La composition qualitative, y compris les solvants, doit être indiquée pour tous les composants ou mélanges brevetés (par exemple, les enveloppes de capsules, les mélanges colorants, les encres d'impression). Ces informations (à l'exclusion des solvants) doivent figurer dans les informations relatives au produit (par exemple, la notice d'information du médicament, la notice d'information destinée à l'utilisateur et l'étiquetage).

3.2. P.1.3 Description du ou des diluants de reconstitution fournis

Pour les médicaments vétérinaires fournis avec des diluants de reconstitution disponibles dans le commerce ou évalués et jugés acceptables dans le cadre d'un autre développement pharmaceutique avec l'ABREVPA, une brève description des diluants de reconstitution doit être fournie.

Pour les médicaments vétérinaires fournis avec des diluants de reconstitution non disponibles dans le commerce ou non évalués et jugés acceptables dans le cadre d'un autre développement pharmaceutique avec l'ABREVPA, les informations sur les diluants doivent être fournies dans une section distincte relative aux médicaments vétérinaires (« 3.2.P »), le cas échéant.

Type de contenant et de fermeture utilisés pour la forme posologique et les diluants de reconstitution qui l'accompagnent, le cas échéant.

Le contenant et la fermeture utilisés pour le médicament vétérinaire (et les diluants de reconstitution qui l'accompagnent, le cas échéant) doivent être brièvement décrits, avec des détails supplémentaires à la section 3.2. P.7. Système de fermeture du contenant, par exemple.

Le produit est disponible en flacons PEHD avec bouchons en polypropylène (par 50 et 100 unités) et en plaquettes thermoformées en PVC/aluminium (par 2 unités, soit 10 plaquettes thermoformées par boîte).

Référence documents: ICH Q6A

3.2. P.2 Développement Pharmaceutique(DP)

La section « Développement pharmaceutique » doit contenir des informations sur les études de développement menées pour établir que la forme galénique, la formulation, le procédé de fabrication, le système de fermeture du contenant, les caractéristiques microbiologiques et les instructions d'utilisation sont adaptés à l'usage spécifié dans la demande. Les études décrites ici se distinguent des tests de contrôle de routine effectués conformément aux spécifications. De plus, cette section doit identifier et décrire les caractéristiques de la formulation et du procédé (paramètres critiques) susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, les performances du produit et la qualité des médicaments vétérinaires. Des données et résultats justificatifs issus d'études spécifiques ou de publications peuvent être inclus dans la section « Développement pharmaceutique » ou joints à celle-ci. Des données justificatives supplémentaires peuvent être référencées dans les sections non cliniques ou cliniques pertinentes du dossier produit.

Les informations relatives au développement pharmaceutique doivent inclure, au minimum :

- La définition du Profil Cible de Qualité du Produit (PCQP) en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité, en tenant compte par exemple de la voie d'administration, de la forme galénique, de la biodisponibilité, du dosage et de la stabilité ;
- Identification des Attributs de Qualité Critiques potentiels (AQC) du médicament vétérinaire afin de contrôler efficacement les caractéristiques du produit susceptibles d'avoir un impact sur la qualité ;
- Discussion des critères de qualité essentiels potentiels des substances actives, des excipients et du ou des systèmes de fermeture du récipient, y compris la sélection du type, de la qualité et de la quantité permettant d'obtenir un médicament de la qualité souhaitée ;

Analyse des critères de sélection du procédé de fabrication et de la stratégie de contrôle requise pour fabriquer des lots commerciaux conformes aux PCQP de manière cohérente. Ces caractéristiques doivent être abordées dans le cadre du développement du produit, en appliquant les principes de gestion des risques tout au long de son cycle de vie (réf. : ICH Q8).

Pour une discussion des autres aspects du développement pharmaceutique spécifiques au développement des associations à dose fixe, se référer au document EMEA/CVMP/83804/2005, Lignes directrices sur les produits pharmaceutiques à association fixe.

Références :

1. Lignes directrices ICH Q6A
2. Lignes directrices ICH Q8 : Développement pharmaceutique
3. Lignes directrices ICH Q9 : Gestion des risques qualité
4. Lignes directrices ICH Q10

3.2. P.2.1 Composants du médicament vétérinaire

3.2. P.2.1.1 La substance active

La compatibilité de la substance active avec les excipients listés au point 3.2.P.1 doit être discutée. De plus, les principales caractéristiques physicochimiques (par exemple, teneur en eau, solubilité et distribution granulométrique, forme polymorphe ou solide) de la substance active susceptibles d'influencer les performances du médicament vétérinaire doivent être discutées.

Pour les associations à dose fixe, la compatibilité des substances actives entre elles doit être discutée.

Les caractéristiques physicochimiques de la substance active peuvent influencer à la fois la capacité de fabrication et les performances du médicament vétérinaire.

Outre l'examen visuel, des résultats chromatographiques (dosage, pureté) sont requis pour démontrer la compatibilité entre les substances actives et entre substance active et excipient. En général, la compatibilité d'une substance active-excipient n'est pas requise pour des excipients spécifiques lorsque des preuves (par exemple, une notice d'information posologique) attestent de la présence des excipients dans le produit de comparaison.

3.2. P.2.1.2 Excipients

Le choix des excipients listés au point 3.2.P.1, leur concentration et leurs caractéristiques susceptibles d'influencer les performances du médicament vétérinaire doivent être discutés en fonction de leurs fonctions respectives. Les gammes ou alternatives d'excipients ne sont généralement pas acceptées, sauf si elles sont étayées par des données de validation de procédé appropriées. Le cas échéant, les résultats d'études de compatibilité (par exemple, la compatibilité d'une substance active amine primaire ou secondaire avec le lactose) doivent être inclus pour justifier le choix des excipients. Des détails spécifiques doivent être fournis si nécessaire (par exemple, l'utilisation d'amidon de pomme de terre ou de maïs). Lorsque des antioxydants sont inclus dans la formulation, l'efficacité de la concentration proposée doit être justifiée et vérifiée par des études appropriées. Les conservateurs antimicrobiens sont abordés au point 3.2. P.2.5.

3.2. P.2.2 Produits Pharmaceutiques finis

3.2. P.2.2 .1 Développement de la formulation

Un bref résumé décrivant le développement du médicament vétérinaire doit être fourni, en tenant compte de la voie d'administration et de l'utilisation proposées. Les différences entre les formulations de biodisponibilité comparative ou de dispense de biodisponibilité et la formulation (càd la composition) décrite au point 3.2.P.1 doivent être présentées. Les résultats des études comparatives in vitro (par exemple, dissolution) ou in vivo (par exemple, bioéquivalence) doivent être présentés, le cas échéant.

Un médicament générique établi est un médicament commercialisé par le demandeur ou le fabricant associé au dossier depuis au moins cinq ans et pour lequel au moins dix lots de production ont été produits au cours de l'année précédente, ou, si moins de dix lots ont été produits au cours de l'année précédente, au moins vingt-cinq lots ont été produits au cours des trois années précédentes. Pour les médicaments répondant aux critères d'un médicament générique établi, toutes les sections du point 3.2.P.2.1 du dossier et du RGQ doivent être complétées, à l'exception du point 3.2.P.2.1 (a). De plus, un rapport d'évaluation de la qualité du médicament doit être fourni, comme indiqué à l'annexe VI.

Si le médicament vétérinaire proposé est un comprimé sécable, les résultats d'une étude sur l'uniformité des unités de dosage des demi-comprimés doivent être fournis. Les données fournies dans le développement pharmaceutique doivent inclure une description de la méthode d'essai, les valeurs individuelles, la moyenne

et l'Ecart Type Relatif (ETR) des résultats. Un test d'uniformité (c'est-à-dire l'uniformité du contenu ou la variation de poids, selon les exigences pour le comprimé entier) doit être effectué sur chaque portion divisée à partir d'au moins 10 comprimés entiers sélectionnés au hasard. À titre d'exemple, le nombre d'unités (c'est-à-dire les fractions) serait de 10 demi-comprimés pour les comprimés divisés en deux (une moitié de chaque comprimé est conservée pour l'essai) ou de 10 quarts pour les comprimés quadri sécables (un quart de chaque comprimé est conservé pour l'essai). Au moins un lot de chaque dosage doit être testé. Idéalement, l'étude devrait couvrir une plage de valeurs de dureté. Le fractionnement des comprimés doit être effectué de manière représentative de la méthode utilisée par le consommateur (par exemple, fractionnement manuel). Le test d'uniformité des portions fractionnées peut être démontré une seule fois et n'a pas besoin d'être ajouté aux spécifications du médicament. La description du comprimé dans les spécifications du médicament et dans les informations sur le médicament (par exemple, la notice d'information posologique, la notice d'information destinée à l'utilisateur et l'étiquetage) doit refléter la présence d'un score.

Dans in vitro dissolution ou médicament libéré

Une discussion doit être incluse sur le lien entre le développement de la formulation et le développement de la ou des méthodes de dissolution et la génération du profil de dissolution.

Les résultats des études justifiant le choix des conditions de dissolution in vitro ou de libération du médicament (par exemple, appareillage, vitesse de rotation, milieu) doivent être fournis. Des données doivent également être soumises pour démontrer la sensibilité de la méthode aux modifications des procédés de fabrication et/ou aux changements de qualité et/ou de quantité d'excipients critiques et de granulométrie, le cas échéant. La méthode de dissolution doit être sensible à toute modification du produit susceptible d'entraîner une modification d'un ou plusieurs paramètres pharmacocinétiques. L'utilisation d'un test en un seul point ou d'une plage de dissolution doit être justifiée par la solubilité de la substance active.

Pour les médicaments à libération immédiate à dissolution plus lente (par exemple, Q = 80 % en 90 minutes), un deuxième point de dissolution peut être justifié (par exemple, Q = 60 % en 45 minutes).

Les médicaments vétérinaires à libération modifiée doivent faire l'objet d'un test de vitesse de libération (dissolution) in vitro significatif, utilisé pour le contrôle qualité de routine. Ce test doit idéalement présenter une corrélation in vitro-in vivo.

Les résultats démontrant l'effet du pH sur le profil de dissolution doivent être soumis, si cela est approprié pour le type de forme galénique.

Pour les médicaments vétérinaires à libération prolongée, les conditions d'essai doivent être définies de manière à couvrir toute la durée de libération prévue (par exemple, au moins trois intervalles d'essai choisis pour une libération de 12 heures et des intervalles d'essai supplémentaires pour une libération plus longue). L'un des points d'essai doit se situer au début de la libération du médicament (par exemple, dans la première heure) afin de démontrer l'absence de déversement de dose. À chaque période d'essai, des limites supérieures et inférieures doivent être définies pour chaque unité. En règle générale, la plage d'acceptation à chaque point d'essai intermédiaire ne doit pas dépasser 25 % ou $\pm 12,5$ % de la valeur cible.

Les résultats de dissolution doivent être soumis pour plusieurs lots, y compris ceux utilisés pour les études de pharmacocinétique et de biodisponibilité ou de dispense de biodisponibilité.

Les recommandations pour la réalisation et l'évaluation des profils de dissolution comparatifs sont présentées à l'annexe II de ce module.

3.2.P.2.2.2 Excédents

Tout excédent dans la ou les formulations décrites au point 3.2.P.1 doit être justifié.

Une justification d'un excédent visant à compenser une perte lors de la fabrication doit être fournie, incluant la ou les étapes où la perte se produit, les raisons de cette perte et les données de libération des analyses de lots (résultats d'analyse).

Les excédents visant uniquement à prolonger la durée de conservation du médicament vétérinaire ne sont généralement pas acceptables.

3.2. P.2.2.3 Propriétés Physico-chimiques et Biologiques

Les paramètres pertinents pour la performance du médicament vétérinaire, tels que le pH, la force ionique, la dissolution, la redispersion, la reconstitution, la distribution granulométrique, l'agrégation, le polymorphisme, les propriétés rhéologiques, l'activité biologique et/ou l'activité immunologique, doivent être pris en compte. Outre les considérations précédentes, l'indice de réfraction peut être un paramètre pertinent pour certains médicaments vétérinaires.

3.2. P.2.3 Le développement du processus de fabrication

Le choix et l'optimisation du procédé de fabrication décrit au point 3.2.P.3.3, et notamment ses aspects critiques, doivent être expliqués. Le cas échéant, la méthode de stérilisation doit être expliquée et justifiée.

Le cas échéant, le choix d'un traitement aseptique ou d'autres méthodes de stérilisation plutôt que la stérilisation terminale doit être justifié.

Les différences entre le ou les procédés de fabrication utilisés pour produire des lots à biodisponibilité comparative ou de dérogation à la biodisponibilité et le procédé décrit au point 3.2.P.3.3, susceptibles d'influencer les performances du produit, doivent être discutées.

Pour les médicaments répondant aux critères d'un médicament générique établi, afin de satisfaire aux exigences de la section P.2.3, la section P.2.3 (b) du dossier et le RGQ doivent être complétés et un examen de la qualité du produit doit être soumis, comme indiqué à l'annexe III. Les instructions qui suivent s'appliquent à tous les autres médicaments, pour lesquels la section P.2.3 doit être complétée dans son intégralité.

Le choix du produit pharmaceutique concerné (par exemple, forme galénique, système d'administration) doit être justifié. Le choix des procédés de fabrication, de remplissage et de conditionnement susceptibles d'influencer la qualité et les performances du produit pharmaceutique liquide doit être justifié scientifiquement (par exemple, granulation humide à l'aide d'un granulateur à haut cisaillement). Les résultats de l'étude de stress du principe actif peuvent être inclus dans le raisonnement. Tout travail de développement entrepris pour protéger le produit pharmaceutique liquide de toute détérioration doit également être inclus (par exemple, protection contre la lumière ou l'humidité). Le choix, l'optimisation et la mise à l'échelle du procédé de fabrication décrit au point 3.2.P.3.3 doivent être expliqués, en particulier les aspects critiques (par exemple, taux d'ajout du fluide de granulation, temps de prise de masse, point final de la granulation). Une discussion sur les Paramètres Critiques du Procédé (PCP), les contrôles et la robustesse par rapport aux PCQP et aux AQC du produit doit être incluse (réf. : ICH Q8).

3.2. P.2.4 Système de fermeture du récipient

L'adéquation du système de fermeture du contenant (décrit au point 3.2.P.7) utilisé pour le stockage, le transport (expédition) et l'utilisation du médicament vétérinaire doit être discutée. Cette discussion doit prendre en compte, par exemple, le choix matières, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matières premières avec la forme galénique (y compris la sorption sur le contenant et la lixiviation), la sécurité des matières premières et les performances (telles que la reproductibilité de la dose délivrée par le dispositif lorsqu'il est présenté dans le cadre du médicament vétérinaire).

L'adéquation du système de fermeture du contenant utilisé pour le stockage, le transport (expédition) et l'utilisation de tout médicament intermédiaire/en cours de fabrication (par exemple, prémélanges, médicaments vétérinaires en vrac) doit également être discutée.

3.2.P.2.5 Caractéristiques microbiologiques

Le cas échéant, les caractéristiques microbiologiques de la forme galénique doivent être discutées, y compris, par exemple, la justification de l'absence de tests de limites microbiennes pour les médicaments non stériles et le choix et l'efficacité des systèmes de conservation dans les médicaments contenant des conservateurs antimicrobiens. Pour les médicaments stériles, l'intégrité du système de fermeture du contenant doit être prise en compte, afin d'éviter toute contamination microbienne.

Lorsqu'un conservateur antimicrobien est inclus dans la formulation, la quantité utilisée doit être justifiée par la présentation des résultats de test du médicament formulé avec différentes concentrations de conservateur(s) afin de démontrer la concentration minimale nécessaire mais néanmoins efficace. L'efficacité de l'agent doit être justifiée et vérifiée par des études appropriées (par exemple, chapitres généraux de la Phar. Eur. Sur les conservateurs antimicrobiens) utilisant un lot de médicament vétérinaire. Si la limite inférieure des critères d'acceptation proposés pour le dosage du conservateur est inférieure à 90,0 %, l'efficacité de l'agent doit être établie avec un lot de médicament vétérinaire contenant une concentration de conservateur antimicrobien correspondant aux critères d'acceptation inférieurs proposés.

Un seul lot de médicament vétérinaire destiné à la stabilité primaire doit être testé pour vérifier l'efficacité du conservateur antimicrobien (en plus de sa teneur en conservateur) pendant la durée de conservation proposée, à des fins de vérification, qu'il existe ou non une différence entre les critères d'acceptation de libération et de durée de conservation pour la teneur en conservateur.

3.2. P.2.6. Compatibilité

La compatibilité du médicament vétérinaire avec le(s) diluant(s) de reconstitution ou les dispositifs de dosage (par exemple, précipitation de la substance active en solution, la sorption sur les récipients d'injection, stabilité) doit être prise en compte afin de fournir des informations appropriées et justificatives pour l'étiquetage.

Lorsque des médicaments stériles reconstitués doivent être dilués davantage, la compatibilité doit être démontrée avec tous les diluants sur la plage de dilution proposée sur l'étiquetage.

Ces études doivent de préférence être réalisées sur des échantillons vieilliss. Lorsque l'étiquetage ne précise pas le type de contenant, la compatibilité (concernant des paramètres tels que l'aspect, le pH,

le dosage, les niveaux de produits de dégradation individuels et totaux, les particules subvisibles et les particules extractibles des composants de l'emballage) doit être démontrée dans les contenants en verre, en PVC et en polyoléfine. Toutefois, si un ou plusieurs contenants sont identifiés sur l'étiquetage, la compatibilité des mélanges doit être démontrée uniquement dans les contenants spécifiés.

Les études doivent couvrir la durée de conservation indiquée sur l'étiquetage (par exemple, 24 heures à température ambiante contrôlée et 72 heures au réfrigérateur). Lorsque l'étiquetage précise la co-administration avec d'autres médicaments vétérinaires, la compatibilité doit être démontrée avec le médicament vétérinaire principal ainsi qu'avec le médicament vétérinaire co-administré (c'est-à-dire qu'en plus des autres paramètres susmentionnés pour le mélange, les niveaux de dosage et de dégradation de chaque médicament vétérinaire co-administré doivent être indiqués).

3.2. P.3 Fabrication

3.2. P.3 .1 Fabricant(s)

Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, chaque site de production proposé ou installation impliqué dans la fabrication et les tests doivent être fournis.

Les installations impliquées dans la fabrication, le conditionnement, l'étiquetage et les tests doivent être répertoriées. Si certaines entreprises ne sont responsables que d'étapes spécifiques (par exemple, la fabrication d'un intermédiaire), cela doit être clairement indiqué.

La liste des fabricants/entreprises doit préciser l'adresse réelle du ou des sites de production ou de fabrication concernés (y compris les blocs et les unités), plutôt que celle des bureaux administratifs.

Pour un mélange d'une substance active et d'un excipient, le mélange est considéré comme la première étape de la fabrication du produit final et ne répond donc pas à la définition d'une substance active. Les seules exceptions concernent les cas où la substance active ne peut exister seule. De même, pour un mélange de substances actives, le mélange des substances actives est considéré comme la première étape de la fabrication du produit final. Les sites de fabrication de ces étapes doivent être indiqués dans cette section.

Un certificat de produit pharmaceutique valide doit être soumis pour démontrer que le médicament est enregistré conformément aux exigences nationales (Module 1).

Pour chaque site où sont réalisées les principales étapes de production, le cas échéant, joindre un certificat de BPF de type OMS/OMSA délivré par l'autorité compétente conformément au Système de certification de l'OMS/OMSA pour la qualité des produits pharmaceutiques destinés au commerce international (Module 1).

En cas de différences entre le médicament pour lequel cette demande est soumise et celui commercialisé dans le(s) pays ayant fourni le(s) certificat(s) de type OMS/OMSA, veuillez fournir des données justifiant l'applicabilité du(des) certificat(s) malgré ces différences. Selon le cas, il peut être nécessaire de fournir des données de validation pour les différences de site de fabrication, de spécifications, de formulation, etc.

Notez que seules des différences mineures sont généralement acceptables. Les différences d'étiquetage des contenants ne nécessitent généralement pas de justification.

Situation réglementaire dans d'autres pays

Il convient d'indiquer les pays dans lesquels ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché, a été retiré du marché et/ou a été rejeté, différé ou retiré (Module 1).

3.2.P.3.2 Formule du lot

Une formule du lot doit être fournie, incluant la liste de tous les composants de la forme posologique à utiliser dans le processus de fabrication, leurs quantités par lot, y compris les excédents, et une référence à leurs normes de qualité.

Les tableaux du modèle RGQ doivent être utilisés pour résumer la formule du lot du médicament vétérinaire pour chaque taille du lot commercial proposée et exprimer la quantité de chaque composant par lot, y compris le poids total ou la mesure du lot.

Tous les composants utilisés dans le processus de fabrication doivent être inclus, y compris ceux qui ne peuvent pas être ajoutés à chaque lot (par exemple, acides et bases), ceux qui peuvent être éliminés pendant le traitement (par exemple, solvants) et tout autre composant (par exemple, azote, silicone pour les bouchons). Si le médicament vétérinaire est formulé avec une fraction active, la composition de cette dernière doit être clairement indiquée (par exemple, « 1 kg de base de principe actif » = 1,065 kg de chlorhydrate de principe actif). Tous les excédents doivent être clairement indiqués (par exemple, « Contient 7 kg (soit 2 %) d'excédent de substance active pour compenser les pertes de fabrication »). Les composants doivent être déclarés par leur nom propre ou commun, leurs normes de qualité (par exemple, pharmacopée Britannique, interne) et, le cas échéant, leurs grades (par exemple, « Cellulose microcristalline NF (PH 102) ») et leurs caractéristiques techniques particulières (par exemple, lyophilisée, micronisée, solubilisée, émulsifiée).

3.2.P.3.3 Description du processus de fabrication et des contrôles

Un organigramme doit être présenté, détaillant les étapes du processus et indiquant l'entrée des matières dans le processus. Les étapes et points critiques auxquels sont effectués les contrôles de processus, les essais intermédiaires ou les contrôles du produit final doivent être identifiés.

Une description narrative du procédé de fabrication, incluant l'emballage, doit également être fournie. Les nouveaux procédés ou technologies et les opérations d'emballage qui affectent directement la qualité du médicament doivent être décrits plus en détail. L'équipement doit au moins être identifié par type (par exemple, mélangeur à tambour, homogénéisateur en ligne) et par capacité, le cas échéant. Les paramètres appropriés pour chaque étape du procédé, tels que la durée, la température ou le pH, doivent être identifiés. Les valeurs numériques associées peuvent être présentées sous forme de plage attendue. Les plages numériques pour les étapes critiques doivent être justifiées à la section 3. P.2.3.4. Dans certains cas, les conditions environnementales (par exemple, faible taux d'humidité pour un produit effervescent) doivent être indiquées. La durée maximale de conservation du médicament vétérinaire en vrac avant le conditionnement final doit être indiquée. Si elle est supérieure à 30 jours, la durée de conservation doit être justifiée par la soumission de données de stabilité.

Les propositions de retraitement des matières doivent être justifiées. Toute donnée à l'appui de cette justification doit être référencée ou classée dans cette section (3.P.2.3.3).

Les informations ci-dessus doivent être résumées dans le modèle RGQ et doivent refléter la production des lots commerciaux proposés.

Pour la fabrication de médicaments stériles, la classe (par exemple, A, B, C, etc.) des zones doit être indiquée pour chaque activité (par exemple, préparation, remplissage, scellage, etc.), ainsi que les paramètres de stérilisation des équipements, des contenants/bouchons, de la stérilisation terminale, etc.

Documents de référence : ICH Q8, Q9, Q10

3.2. P.3.4 Contrôles des étapes critiques et intermédiaires

Étapes critiques : Les tests et les critères d'acceptation doivent être fournis (avec justification, y compris les données expérimentales) réalisés aux étapes critiques identifiées au point 3.2.P.3.3 du procédé de fabrication, afin de garantir la maîtrise du procédé.

Intermédiaires : Des informations sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés au cours du procédé doivent être fournies.

Exemples de contrôles en cours de procédé applicables :

Granulations : humidité (limites exprimées sous forme de plage), uniformité du mélange (par exemple, comprimés à faible dose), masses volumiques apparente et tassée, distribution granulométrique ;

Médicaments solides oraux : poids moyen, variation de poids, dureté, épaisseur, friabilité et désintégration vérifiés périodiquement tout au long de la compression, prise de poids lors de l'enrobage ;

Liquides : pH, densité, limpidité des solutions ; et

Parentéraux : aspect, limpidité, volume/poids de remplissage, pH, tests d'intégrité du filtre, matières particulaires, tests d'étanchéité des ampoules.

Documents de référence:

VICH GL1, VICH GL2

ICH Q6A, Q8, Q9, Q10,

3.2. P.3.5 Processus de Validation et/ou Évaluation

La description, la documentation et les résultats des études de validation et/ou d'évaluation doivent être fournis pour les étapes critiques ou les essais critiques utilisés dans le processus de fabrication (par exemple, la validation du procédé de stérilisation, du traitement aseptique ou du remplissage).

Pour les médicaments répondant aux critères d'un médicament générique établi, une revue de la qualité du médicament, telle que décrite à l'annexe III de ce module, peut être soumise à la place des informations ci-dessous.

Les informations suivantes doivent être fournies pour tous les autres médicaments :

Une copie du protocole de validation du procédé, spécifique à ce médicament vétérinaire, qui identifie les équipements et les paramètres de procédé critiques susceptibles d'affecter la qualité du médicament vétérinaire et définit les paramètres d'essai, les plans d'échantillonnage, les procédures d'analyse et les critères d'acceptation ;

b) un engagement à ce que trois lots consécutifs de production de ce médicament vétérinaire soient soumis à une validation prospective conformément au protocole ci-dessus ;

Le demandeur doit soumettre un engagement écrit selon lequel les informations issues de ces études seront disponibles pour vérification par l'équipe d'inspection de l'ABREVPV ; et

c) Si les études de validation du procédé ont déjà été réalisées (par exemple, pour les médicaments stériles), une copie du rapport de validation du procédé doit être fournie dans le développement pharmaceutique en remplacement des points (a) et (b) ci-dessus.

L'une des formes les plus pratiques de validation des procédés, principalement pour les médicaments non stériles, consiste à tester le médicament final à un niveau supérieur à celui requis par le contrôle qualité de routine. Cela peut impliquer un échantillonnage approfondi, bien au-delà de ce qui est requis par le contrôle qualité de routine, ainsi que des tests conformes aux spécifications habituelles, et souvent uniquement pour certains paramètres. Ainsi, par exemple, plusieurs centaines de comprimés par lot peuvent être pesés afin de déterminer l'uniformité de la dose unitaire. Les résultats sont ensuite traités statistiquement afin de vérifier la normalité de la distribution et de déterminer l'écart type par rapport au poids moyen. Les limites de confiance des résultats individuels et de l'homogénéité des lots sont également estimées. Une garantie solide est fournie que les échantillons prélevés au hasard satisferont aux exigences réglementaires si les limites de confiance sont bien en deçà des spécifications officinales. De même, un échantillonnage et des tests approfondis peuvent être effectués pour vérifier les exigences de qualité. De plus, les étapes intermédiaires peuvent être validées de la même manière, par exemple Des dizaines d'échantillons peuvent être analysés individuellement afin de valider les étapes de mélange ou de granulation de la production de comprimés à faible dose, grâce au test d'uniformité de la teneur. Les médicaments (intermédiaires ou finaux) peuvent occasionnellement être testés pour des caractéristiques non courantes. Ainsi, la présence de particules sub-visuelles dans les préparations parentérales peut être déterminée à l'aide d'appareils électroniques, ou le profil de dissolution des comprimés/capsules peut être testé si ces tests ne sont pas effectués sur chaque lot.

Lorsque des gammes de tailles de lots sont proposées, il convient de démontrer que des variations de taille de lot ne modifieront pas les caractéristiques du médicament fini. Il est prévu que les paramètres énumérés dans le schéma de validation suivant devront être revalidés lors d'une nouvelle mise à l'échelle, après l'approbation du médicament par l'ABREVPA.

Le protocole de validation du procédé doit inclure, entre autres, les éléments suivants :

Une référence au document de production principal en vigueur ;

Une description des équipements critiques ;

Les paramètres du procédé susceptibles d'affecter la qualité du médicament vétérinaire (paramètres critiques du procédé (PCP)), y compris les expériences de provocation et le mode de fonctionnement en mode de défaillance ;

Les détails de l'échantillonnage :

Points d'échantillonnage, étapes d'échantillonnage, méthodes d'échantillonnage et plans d'échantillonnage (y compris les schémas des mélangeurs/bacs de stockage pour les tests d'uniformité du mélange final) ;

Les paramètres d'essai/critères d'acceptation, y compris les spécifications en cours de fabrication et de libération, ainsi que les profils de dissolution comparatifs des lots de validation par rapport au(x) lot(s) utilisé(s) dans les études de biodisponibilité ou de dispense de biodisponibilité ;

Les procédures analytiques ou une référence à la ou aux sections appropriées du dossier ;

Les méthodes d'enregistrement/d'évaluation des résultats ; et

Le calendrier proposé pour l'achèvement du protocole.

La fabrication de médicaments vétérinaires stériles nécessite une zone de fabrication bien contrôlée (par exemple, un environnement strictement contrôlé, des procédures hautement fiables et des contrôles de processus appropriés). Une description détaillée de ces conditions, procédures et contrôles doit être fournie, ainsi que des copies réelles des procédures opérationnelles normalisées suivantes :

Lavage, traitement, stérilisation et dépyrogénéation des contenants, des fermetures et des équipements ;

Filtration des solutions ;

Procédé de lyophilisation ;

Test d'étanchéité des ampoules remplies et scellées ;

Inspection finale du médicament ; et

Cycle de stérilisation.

Le procédé de stérilisation utilisé pour détruire ou éliminer les micro-organismes est probablement le plus important dans la fabrication des médicaments vétérinaires parentéraux. Ce procédé peut faire appel à la chaleur humide (par exemple, la vapeur), à la chaleur sèche, à la filtration, à la stérilisation gazeuse (par

exemple, l'oxyde d'éthylène) ou à la radiothérapie. Il convient de noter que la stérilisation terminale à la vapeur, lorsqu'elle est réalisable, est considérée comme la méthode de choix pour garantir la stérilité du médicament vétérinaire final. Par conséquent, le choix de toute autre méthode de stérilisation doit être justifié scientifiquement.

Le procédé de stérilisation doit être décrit en détail et des preuves doivent être fournies pour confirmer qu'il produira un produit stérile avec un haut degré de fiabilité et que les propriétés physiques et chimiques ainsi que la sécurité du médicament vétérinaire ne seront pas affectées. Des informations telles que la plage de F_0 , la plage de température et le temps de séjour maximal du médicament vétérinaire et du dispositif de fermeture du récipient doivent être fournies. Bien que les cycles d'autoclavage standard à 121 °C pendant 15 minutes ou plus ne nécessitent pas de justification détaillée, de telles justifications doivent être fournies pour les cycles à température réduite ou à température élevée avec des temps d'exposition réduits. Si de l'oxyde d'éthylène est utilisé, des études et des critères d'acceptation doivent contrôler les niveaux d'oxyde d'éthylène résiduel et de composés apparentés.

Les filtres utilisés doivent être validés quant à la taille des pores, à la compatibilité avec le médicament, à l'absence d'extractibles et à l'absence d'adsorption de la substance active ou de l'un de ses composants.

Pour la validation du remplissage aseptique des médicaments parentéraux non stérilisables, des essais de simulation doivent être réalisés. Cela implique le remplissage des ampoules avec du milieu de culture dans des conditions normales, suivi d'une incubation et d'un contrôle de la croissance microbienne. Un niveau de contamination inférieur à 0,1 % est considéré comme acceptable.

Documents de référence : ICH Q8, Q9, Q10,

3.2. P.4 Contrôle des excipients

3.2. P.4.1 Spécifications

Les spécifications du demandeur ou du fabricant du médicament vétérinaire doivent être fournies pour tous les excipients, y compris ceux qui ne peuvent pas être ajoutés à chaque lot (par exemple, acides et bases), ceux qui ne figurent pas dans le médicament vétérinaire final (par exemple, solvants) et tous les autres utilisés dans le processus de fabrication (par exemple, azote, silicone pour les bouchons).

Si la norme revendiquée pour un excipient est une norme officinale officiellement reconnue, il suffit de déclarer que l'excipient a été testé conformément aux exigences de cette norme, plutôt que de

reproduire les spécifications figurant dans la monographie officinale officiellement reconnue. Une copie de la monographie utilisée doit être fournie.

Si la norme revendiquée pour un excipient est une norme non officinale (par exemple, une norme interne) ou comprend des tests complémentaires à ceux figurant dans la monographie officinale officiellement reconnue, une copie de la spécification de l'excipient doit être fournie.

Pour les excipients d'origine naturelle, des tests de limite microbienne doivent être inclus dans les spécifications. Les tests d'omission sont acceptables s'ils sont justifiés (présentation de résultats acceptables pour cinq lots de production).

Pour les huiles d'origine végétale (par exemple, huile de soja, huile d'arachide), l'absence d'aflatoxines ou de biocides doit être démontrée.

Les colorants autorisés sont limités à ceux listés dans les « excipients pharmaceutiques japonais », la « Liste des colorants alimentaires autorisés » de l'UE et le « Guide des ingrédients inactifs » de l'ABREVP. Pour les mélanges brevetés, la fiche produit du fournisseur, accompagnée de la formulation qualitative, doit être fournie, ainsi que les spécifications du fabricant du médicament, y compris les tests d'identification.

Pour les arômes, la composition qualitative doit être fournie, ainsi qu'une déclaration de conformité des excipients à la réglementation alimentaire (par exemple, aux États-Unis ou dans l'UE).

Si une purification supplémentaire est effectuée sur des excipients disponibles dans le commerce, les détails du processus de purification et les spécifications modifiées doivent être fournis.

Documents de référence :

- ICH Q6A
- Liste des colorants alimentaires autorisés, Journal officiel des Communautés européennes, 1994. L237. (Directive 94/36/CE de la Commission européenne).
- Directive des ingrédients inactifs. Rockville, MD, Food and Drug Administration des États-Unis, Division de l'information et de la recherche sur les médicaments, 1996.
- Excipients pharmaceutiques japonais. Tokyo, Division des produits pharmaceutiques et cosmétiques, Bureau des affaires pharmaceutiques, Ministère de la Santé et des Affaires sociales (mise à jour annuelle ou bisannuelle).

3.2. P.4.2 Procédures analytiques

Les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être fournies. Des copies des procédures analytiques issues des monographies officielles reconnues doivent être soumises. Un certificat d'analyse d'un lot de chaque excipient doit être fourni.

3.2. P.4.3 Validation des procédures analytiques

Les informations de validation analytique, y compris les données expérimentales, relatives aux procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être fournies, le cas échéant.

Des copies des informations de validation analytique ne sont généralement pas soumises pour les tests d'excipients, à l'exception de la validation des méthodes internes, le cas échéant.

Références :

Texte VICH GL1 sur la validation des procédures analytiques

VICH GL2 : Validation des procédures analytiques : Méthodologie

<http://www.vichse.org/en/guidelines2.htm>

3.2. P.4.4 Justification des spécifications

Une justification des spécifications proposées pour les excipients doit être fournie, le cas échéant. Une discussion sur les tests complémentaires à ceux figurant dans la monographie officielle doit être fournie.

3.2. P.4.5 Excipients d'origine animale

Pour les excipients d'origine animale, des informations doivent être fournies concernant les agents fortuits (par exemple, sources, spécifications, description des tests effectués, données de sécurité virale).

Les excipients suivants doivent être abordés dans cette section : gélatine, phosphates, acide stéarique, stéarate de magnésium et autres stéarates. S'ils sont d'origine végétale, une déclaration à cet effet suffit.

Pour les excipients d'origine animale, des preuves ou justificatifs confirmant que les excipients utilisés pour la fabrication du médicament vétérinaire ne présentent aucun risque de transmission d'agents responsables d'encéphalopathies spongiformes animales.

Les matières d'origine animale doivent être évitées autant que possible.

Lorsqu'il est disponible, un CPE attestant de la conformité aux exigences des EST doit être fourni. Une copie complète du (CPE) (y compris ses annexes) doit être fournie dans le Module 1.

Référence documents: ICH Q5A, Q5D, Q6B,

3.2. P.4.6 Nouveaux excipients

Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un médicament vétérinaire ou par une nouvelle voie d'administration, les détails complets de fabrication, de caractérisation et de contrôle, ainsi que les références croisées aux données de sécurité justificatives, doivent être fournis conformément au principe actif et/ou au format du médicament vétérinaire.

3.2. P.5 Contrôle du médicament vétérinaire

3.2. P.5.1 Spécifications(s)

Les spécifications du médicament vétérinaire doivent être fournies.

Comme défini dans la directive Q6A de l'ICH, une spécification est :

« Une liste de tests, de références aux procédures analytiques et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des limites numériques, des plages ou d'autres critères pour les tests décrits. Elle établit l'ensemble des critères auxquels une substance active ou un médicament vétérinaire doit se conformer pour être considéré comme acceptable pour l'usage prévu. La « conformité aux spécifications » signifie que la substance active et/ou le médicament vétérinaire, lorsqu'ils sont testés selon les procédures analytiques listées, satisferont aux critères d'acceptation listés. Les spécifications sont des normes de qualité essentielles proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités réglementaires. »

Une copie des spécifications du médicament vétérinaire du demandeur (ainsi que de l'entreprise responsable de la libération du lot du médicament vétérinaire, si elle est différente du demandeur), datée et signée par le personnel autorisé (c'est-à-dire le responsable du service contrôle qualité ou assurance qualité), doit être fournie dans le développement pharmaceutique. Deux séries distinctes de spécifications peuvent être établies : après le conditionnement du médicament vétérinaire (libération) et à la fin de sa durée de conservation.

Les spécifications doivent être résumées conformément aux tableaux du modèle RGQ, y compris les tests, les critères d'acceptation et les procédures analytiques (y compris les types, les sources et les versions des méthodes) :

- La norme déclarée par le demandeur peut être une norme officinale officiellement reconnue (par exemple, Phar.Eur.) ou une norme interne (du fabricant) ;
- Le numéro de référence et la version de la spécification (par exemple, le numéro de révision et/ou la date) doivent être fournis à des fins de contrôle des versions ;
- Pour les procédures analytiques, le type doit indiquer le type de procédure analytique utilisée (par exemple, visuelle, IR, UV, HPLC), la source doit indiquer l'origine de la procédure analytique (par exemple, Phar. Eur., pharmacopée Britannique interne) et la version (par exemple, numéro de code/version/date) doit être fournie à des fins de contrôle de version.

La directive Q6A de l'ICH présente des recommandations pour un certain nombre de tests et critères universels et spécifiques aux médicaments vétérinaires. Les spécifications doivent inclure, au minimum, des tests d'apparence, d'identification, de dosage, de pureté, des tests pharmaceutiques (par exemple, dissolution), des tests physiques (par exemple, perte à la dessiccation, dureté, friabilité, granulométrie, densité apparente), l'uniformité des unités de dosage, l'identification des colorants, l'identification et le dosage des conservateurs antimicrobiens ou chimiques (par exemple, antioxydants) et des tests de limite microbienne.

Les informations suivantes fournissent des orientations pour des tests spécifiques non couverts par la directive Q6A de l'ICH :

a) Associations Médicamenteuses Vétérinaires à Dose Fixe (AMVDF) :

- Des méthodes analytiques permettant de distinguer chaque substance active en présence d'une ou plusieurs autres substances actives doivent être développées et validées.
- Des critères d'acceptation pour les produits de dégradation doivent être établis en fonction de la substance active dont ils sont dérivés. Si une impureté résulte d'une réaction chimique entre deux ou plusieurs substances actives, ses limites d'acceptation doivent être calculées en fonction du cas le plus défavorable (la substance active présentant la plus petite aire sous la courbe). Alternativement, la teneur en ces impuretés pourrait être calculée par rapport à leurs normes de référence.
- Lorsqu'une substance active est présente à une concentration inférieure à 25 mg ou inférieure à 25 % du poids de l'unité posologique, un test et une limite d'uniformité de la teneur sont requis pour chaque substance active du médicament vétérinaire.

- Lorsque toutes les substances actives sont présentes à une concentration égale ou supérieure à 25 mg et égale ou supérieure à 25 % du poids de l'unité posologique, un test et une limite de variation de poids peuvent être établis pour chaque substance active du médicament vétérinaire, en lieu et place du test d'uniformité de la teneur.
- b) Médicaments à libération modifiée : une méthode de libération de la substance active pertinente ;
- c) Suppositoires : uniformité des unités de dosage, point de fusion ;

Sauf justification appropriée, la limite acceptable pour la teneur en substance active du médicament vétérinaire dans les spécifications de libération est de $\pm 5 \%$ de la valeur indiquée sur l'étiquette (soit 95,0-105,0 %).

Toute différence entre les tests de libération et de durée de conservation et les critères d'acceptation doit être clairement indiquée et justifiée. Il est à noter que de telles différences concernant des paramètres tels que la dissolution ne sont généralement pas acceptées.

Documents de référence :

- VICH GL39 — Spécifications : Procédures d'essai et critères d'acceptation pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux médicaments : Substances chimiques + Arbres de décision.
- ICH Q3B, Q3C, Q6A

3.2.P.5.2 Procédures analytiques

Les procédures analytiques utilisées pour tester le médicament vétérinaire doivent être fournies.

Des copies des procédures analytiques internes utilisées pendant le développement pharmaceutique (si elles ont servi à générer les résultats d'essais fournis dans le développement pharmaceutique), ainsi que celles proposées pour les essais de routine, doivent être fournies. Fournissez des copies des procédures analytiques officielles utilisées.

Des tableaux récapitulant les différentes procédures analytiques et informations de validation (par exemple, méthodes de dosage HPLC/impuretés) sont disponibles dans la section 2.3.R « Informations régionales » du RGQ (c.-à-d. 2.3.R.2). Ces tableaux doivent être utilisés pour résumer les procédures analytiques utilisées pour la détermination du dosage, des substances apparentées et la dissolution du MVP.

Voir la section 3.2.S.4.2 de cette ligne directrice pour des informations supplémentaires sur les procédures analytiques.

3.2. P.5.3 La Validation des procédures analytiques

Les informations de validation analytique, y compris les données expérimentales, relatives aux procédures analytiques utilisées pour tester le médicament vétérinaire doivent être fournies.

Des copies des rapports de validation des procédures analytiques internes utilisées pendant le développement pharmaceutique (si elles sont utilisées pour étayer les résultats des tests fournis dans le développement pharmaceutique), ainsi que celles proposées pour les tests de routine, doivent être fournies.

Des tableaux récapitulant les différentes procédures analytiques et les informations de validation (par exemple, méthodes de dosage/d'impuretés par HPLC, méthodes de GC) sont disponibles dans la section 2.3.R « Informations régionales » du RGQ (c.-à-d. 2.3.R.2). Ces tableaux doivent être utilisés pour résumer les informations de validation des procédures analytiques utilisées pour la détermination du dosage, des substances apparentées et la dissolution du médicament vétérinaire.

Comme le reconnaissent les autorités réglementaires et les pharmacopées elles-mêmes, la vérification des méthodes officinales peut être nécessaire. Les méthodes pharmacologiques, telles que publiées, sont généralement validées sur la base d'une substance active ou d'un médicament vétérinaire provenant d'un fabricant spécifique. Différentes sources d'une même substance active ou d'un médicament vétérinaire peuvent contenir des impuretés et/ou des médicaments de dégradation ou des excipients qui n'ont pas été pris en compte lors de l'élaboration de la monographie. Par conséquent, la monographie et la ou les méthodes pharmacologiques doivent démontrer leur adéquation au contrôle du médicament vétérinaire proposé.

Pour les méthodes de dosage des médicaments vétérinaires officiellement reconnues par les pharmacopées, la vérification doit inclure une démonstration de la spécificité, de l'exactitude et de la répétabilité (précision de la méthode).

Si une méthode officiellement reconnue par les pharmacopées est utilisée pour contrôler des substances apparentées non spécifiées dans la monographie, une validation complète de la méthode est attendue pour ces substances apparentées.

Si une norme officiellement reconnue par les pharmacopées est revendiquée et qu'une méthode interne est utilisée à la place de la méthode officielle (par exemple, pour le dosage ou pour des composés apparentés),

l'équivalence des méthodes interne et officielle doit être démontrée. Cela peut être réalisé en effectuant des analyses en double d'un échantillon par les deux méthodes et en fournissant les résultats de l'étude. Pour les méthodes utilisant des composés apparentés, l'échantillon analysé doit être le placebo enrichi en composés apparentés à des concentrations équivalentes à leurs limites de spécification. Documents de référence :

- VICH GL1 Texte sur la validation des procédures analytiques
- VICH GL2 Validation des procédures analytiques : Méthodologie
- ICH Q2
- Directive de l'OMS : Validation des procédures analytiques utilisées pour l'examen des produits pharmaceutiques

3.2. P.5.4 Analyses par lots

Une description des lots et les résultats de leurs analyses doivent être fournis.

Les informations doivent inclure le dosage et le numéro de lot, la taille du lot, la date et le lieu de production et d'utilisation (par exemple, dans les études de biodisponibilité comparative ou de dispense de biodisponibilité, les études précliniques et cliniques (le cas échéant), la stabilité, les lots pilotes, les lots de mise à l'échelle et, le cas échéant, les lots de production) des lots de médicament vétérinaire (MV) pertinents utilisés pour établir les spécifications et évaluer la cohérence de la fabrication.

Les résultats d'analyses testés par l'entreprise responsable de la libération des lots de MV (généralement le demandeur ou le fabricant du MV, s'il est différent du demandeur) doivent être fournis pour au moins trois analyses.

Les résultats des tests doivent inclure le ou les lots utilisés dans les études de biodisponibilité comparative ou de dispense de biodisponibilité. Des copies des certificats d'analyse de ces lots doivent être fournies dans le développement pharmaceutique (DP) et l'entreprise responsable de la production des résultats doit être identifiée.

La discussion des résultats doit se concentrer sur les observations notées pour les différents essais, plutôt que de formuler des commentaires tels que « tous les essais sont conformes aux spécifications ». Elle doit inclure les plages de résultats analytiques, le cas échéant. Pour les essais quantitatifs (par exemple, les essais d'impuretés individuelles et totales et les essais de dosage), il convient de s'assurer que les résultats numériques réels sont fournis plutôt que des affirmations vagues telles que « dans les limites » ou « conforme » (par exemple, « les niveaux du produit de dégradation A variant entre 0,2 et 0,4 % »).

Les résultats de dissolution doivent être exprimés au minimum sous la forme de la moyenne et de la plage des résultats individuels. Des recommandations pour la réalisation et l'évaluation des profils de dissolution comparatifs sont disponibles à l'annexe II du module 3.

Une analyse et une justification doivent être fournies pour toute analyse incomplète (par exemple, résultats non testés conformément à la spécification proposée).

Documents de référence : ICH Q3B, Q3C, Q6A

3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés

Des informations sur la caractérisation des impuretés doivent être fournies, si elles n'étaient pas fournies précédemment dans la section « 3.2.S.3.2 Impuretés ».

Une analyse doit être effectuée concernant toutes les impuretés qui sont des produits de dégradation potentiels (y compris celles identifiées dans la section 3.2.S.3.2, ainsi que les produits de dégradation potentiels résultant de l'interaction de la substance active avec d'autres substances actives, des excipients ou le système de fermeture du récipient) et les impuretés liées au procédé du médicament vétérinaire pharmaceutique (MVP) (par exemple, solvants résiduels dans le procédé de fabrication du MVP).

Documents de référence : ICH Q3B, Q3C, Q6A

3.2. P.5.6 Justification des spécifications

La ou les spécifications du MVP proposées doivent être justifiées.

Une analyse doit être effectuée concernant l'omission ou l'inclusion de certains tests, l'évolution des tests, des procédures analytiques et des critères d'acceptation, les différences par rapport aux normes officinales officiellement reconnues, etc. Si les méthodes officinales officiellement reconnues ont été modifiées ou remplacées, une analyse doit être incluse.

La justification de certains tests, procédures analytiques et critères d'acceptation (par exemple, produits de dégradation, développement de méthodes de dissolution) peut avoir été abordée dans d'autres sections du DP et n'a pas besoin d'être répétée ici, bien qu'une référence croisée à leur emplacement soit nécessaire.

La norme ICH Q6A doit être consultée pour l'élaboration des spécifications des MVP.

3.2. P.6 Normes ou matériaux de référence

Des informations sur les étalons ou matériaux de référence utilisés pour les tests du MVP doivent être fournies, si elles ne sont pas déjà mentionnées dans la section « 3.2.S.5 Étalons ou matériaux de référence ».

Voir la section 3.2.S.5 pour les informations à fournir sur les étalons ou matériaux de référence. Des informations sur les matériaux de référence des produits de dégradation du VMP doivent être fournies, lorsqu'ils ne sont pas mentionnés dans la section 3.2. S.5.

Documents de référence : ICH Q6A

3.2. P.7 Système de Fermeture du récipient

Une description des systèmes de fermeture du contenant doit être fournie, incluant l'identité des matières de fabrication de chaque composant de l'emballage primaire et leurs spécifications. Ces spécifications doivent inclure la description et l'identification (ainsi que les dimensions critiques, avec des dessins le cas échéant). Les méthodes non officielles (avec validation) doivent être incluses, le cas échéant.

Pour les composants de l'emballage secondaire non fonctionnels (par exemple, ceux qui n'offrent pas de protection supplémentaire ni ne servent à la distribution du produit), seule une brève description doit être fournie. Pour les composants de l'emballage secondaire fonctionnels, des informations complémentaires doivent être fournies.

Les informations relatives à l'adéquation doivent figurer au point 3.2. P.2.

Les descriptions, les matériaux de fabrication et les spécifications (de l'entreprise responsable du conditionnement du médicament vétérinaire, généralement le fabricant du médicament vétérinaire) doivent être fournis pour les composants de l'emballage qui sont :

- En contact direct avec la forme galénique (par exemple, contenant, fermeture, revêtement, dessiccant, agent de remplissage) ;
- Utilisé pour l'administration de médicaments (y compris les dispositifs pour solutions multidoses, émulsions, suspensions et poudres/granulés) ;
- Utilisé comme barrière protectrice pour garantir la stabilité ou la stérilité ;
- Nécessaire pour garantir la qualité des médicaments vétérinaires pendant le stockage et l'expédition.

Les composants de l'emballage primaire sont ceux qui sont en contact direct avec la substance active ou le MVP.

Les spécifications des composants de l'emballage primaire doivent inclure un test d'identification spécifique (par exemple, IR). Les spécifications des matériaux des films et des feuilles doivent inclure des limites d'épaisseur ou de grammage.

Les informations permettant d'établir l'adéquation (par exemple, la qualification) du système de fermeture du récipient doivent être présentées à la section 3.2. P.2. Des études comparatives peuvent être justifiées pour certains changements de composants de l'emballage (par exemple, une étude comparative de distribution (taille des gouttelettes) en cas de changement de fabricant d'embouts compte-gouttes).

3.2. P.8. Essai de Stabilité

Les types d'études menées, les protocoles utilisés et leurs résultats doivent être résumés. Ce résumé doit inclure, par exemple, les conclusions concernant les conditions de stockage et la durée de conservation, et, le cas échéant, les conditions de stockage et la durée de conservation en cours d'utilisation.

La conception des études de stabilité formelles du produit fini doit être basée sur la connaissance du comportement et des propriétés de la substance active et de la forme posologique.

Décrire la méthodologie utilisée lors des études de stabilité ; si elle est identique à la méthodologie décrite ailleurs dans l'ensemble de données, une référence croisée suffira. Si une méthodologie différente a été utilisée, les procédures d'essai appliquées aux tests de stabilité du produit fini doivent être validées ou vérifiées, et l'exactitude ainsi que la précision (écarts types) doivent être consignées. Caractériser les agents de dégradation potentiels identifiés par des tests de stabilité sous contrainte (voir 3.7.1 Tests de contrainte (dégradation forcée) pour plus de détails) lors du développement pharmaceutique (compatibilités des principes actifs entre eux et avec les excipients, ainsi que l'effet de la température sur la vitesse des réactions de dégradation). Les tests de dégradation doivent être validés afin de démontrer leur spécificité au médicament vétérinaire étudié et leur sensibilité adéquate.

Des études de stabilité doivent être réalisées pour chaque concentration et taille de contenant du produit fini, sauf si une analyse par encadrement ou par matrice est appliquée.

D'autres données justificatives peuvent être fournies.

3.2.P.8.1 Paramètres de qualité indiquant la stabilité

Les études de stabilité doivent inclure des tests des attributs du médicament vétérinaire susceptibles d'être modifiés pendant le stockage et susceptibles d'influencer la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité. Les procédures analytiques doivent être entièrement validées et indiquer la stabilité. La nécessité de procéder à une réplication, et dans quelle mesure, dépendra des résultats des études de validation.

Les caractéristiques étudiées doivent être celles des spécifications du produit fini qui sont susceptibles d'être affectées par le stockage et/ou qui ne sont pas surveillées régulièrement au moment de la fabrication, mais qui peuvent indiquer la stabilité/instabilité de la forme galénique concernée. Il s'agit notamment de :

- Les caractéristiques physiques (telles que les propriétés organoleptiques, les propriétés physiques caractéristiques de la forme galénique, les paramètres de qualité importants, par exemple la dissolution in vitro, la teneur en humidité et la modification des polymorphes, le cas échéant). Concernant les comprimés et les gélules conditionnés sous blister semi-perméable, la perte ou l'absorption d'eau doit être testée lors des études de stabilité.
- Efficacité des additifs, tels que les agents antimicrobiens, afin de déterminer si ces additifs restent efficaces et respectent la plage validée acceptée tout au long de la durée de conservation prévue.
- Caractéristiques chimiques (dosage de la substance active, teneur en produits de dégradation, teneur en autres ingrédients tels que conservateurs, antioxydants, ainsi que pureté énantiomérique, le cas échéant).
- Étude de l'interaction du contenant et de son bouchon avec le contenu, le cas échéant.
- Lorsque le produit doit être dilué ou reconstitué avant d'être administré au patient (par exemple, une poudre pour injection ou un concentré pour suspension buvable), les données de stabilité « en cours d'utilisation » doivent être fournies pour justifier la durée et les conditions de conservation recommandées pour ces formes de conservation.

Il peut être judicieux de justifier des différences entre la durée de conservation et les critères d'acceptation de la libération, en fonction de l'évaluation de la stabilité et des changements observés pendant le stockage. Toute différence entre les critères d'acceptation de la libération et de la durée de conservation pour la teneur en conservateurs antimicrobiens doit être justifiée par une corrélation validée entre la teneur chimique et l'efficacité du conservateur, démontrée lors du développement du médicament sur le produit dans sa formulation finale (à l'exception de la concentration en conservateurs destinée à la commercialisation). Un seul lot primaire de stabilité du produit fini doit être testé pour déterminer l'efficacité du conservateur antimicrobien (en plus de la teneur en conservateurs) à la durée de conservation proposée à des fins de

vérification, qu'il existe ou non une différence entre les critères d'acceptation de la libération et de la durée de conservation pour la teneur en conservateurs.

Rendre compte et discuter des résultats des tests de stabilité. Organiser les données pour tous les attributs séparément et évaluer chaque attribut dans le rapport. Aucune analyse statistique n'est requise si les données de stabilité ne montrent pas de variabilité ou de tendance au fil du temps.

Les critères d'acceptation de la durée de conservation doivent être déduits de l'ensemble des informations disponibles sur la stabilité. Les conditions de stockage proposées doivent être réalisables en pratique au BURUNDI.

Le résumé doit inclure les conclusions relatives aux conditions de stockage en cours d'utilisation et la durée de conservation, le cas échéant.

Les études à long terme doivent couvrir toute la durée de conservation. Lorsque les données de stabilité à long terme disponibles sur les lots primaires ne couvrent pas la durée de conservation proposée accordée au moment de l'approbation, un engagement écrit doit être pris pour poursuivre les études de stabilité après l'approbation afin d'établir définitivement la durée de conservation. Le protocole de stabilité après l'approbation doit également être fourni et doit être identique à celui des lots primaires, sauf justification scientifique contraire.

Le reconditionnement du produit fini en vrac nécessitera des études de stabilité dans le récipient en vrac et dans le système de fermeture du récipient final. La date de péremption est liée à la date de fabrication de la forme galénique.

3.2. P.8.2 Essai de Photostabilité

Les tests de photostabilité doivent être effectués sur au moins un lot primaire du MVP, s'il n'est pas inclus dans les tests de stabilité au stress.

Référence :

VICH GL5 Essais de photostabilité des nouvelles substances médicamenteuses et médicaments vétérinaires

<http://www.vichse.org/en/guidelines2.htm>

3.2. P.8.3 Sélection de lots

Lors de la soumission, les données issues des études de stabilité doivent être fournies pour les lots de la même formulation et de la même forme galénique, dans le système de fermeture du contenant proposé pour la commercialisation. Les données de stabilité de trois lots primaires doivent être fournies.

L'un des trois lots doit être à l'échelle industrielle, les deux autres au moins à l'échelle pilote. La composition, la taille, le numéro et la date de fabrication de chaque lot de stabilité doivent être documentés et le certificat d'analyse de libération du lot doit être joint. Le procédé de fabrication utilisé pour les lots primaires doit simuler celui appliqué aux lots de production et doit fournir un produit de même qualité et répondant aux mêmes spécifications que celui destiné à la commercialisation. Dans la mesure du possible, les lots du produit fini doivent être fabriqués à partir de lots différents de la substance active.

3.2. P.8.4 Système de fermeture du récipient

Des essais de stabilité doivent être réalisés sur la forme galénique conditionnée dans le système de fermeture du contenant proposé pour la commercialisation (y compris, le cas échéant, tout emballage secondaire et l'étiquette du contenant). Toute étude disponible réalisée sur le produit hors de son contenant immédiat ou dans d'autres matériaux d'emballage peut constituer un élément utile des essais de résistance de la forme galénique ou être considérée comme une information complémentaire.

3.2. P.8.5 Essai de fréquence

En conditions de stockage accéléré, il est recommandé d'effectuer au moins trois prélèvements, incluant les temps initial et final (par exemple, 0, 3 et 6 mois), issus d'une étude de 6 mois. Si l'on s'attend (sur la base de l'expérience de développement) à ce que les résultats des tests accélérés soient susceptibles d'atteindre les critères de changement significatif, il convient de procéder à des tests plus poussés, soit en ajoutant des échantillons au temps final, soit en incluant un quatrième temps dans le plan d'étude.

En conditions de stockage à long terme, l'échantillonnage doit être effectué au temps initial, puis à 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 mois, etc., afin d'établir les caractéristiques de stabilité du MVP.

Des plans réduits, c'est-à-dire le matriçage ou l'encadrement, où la fréquence des tests est réduite ou où certaines combinaisons de facteurs ne sont pas testées du tout, peuvent être appliqués, si cela est justifié.

Référence :

- VICH GL45 : Conceptions de bracketing et de matriçage pour les tests de stabilité des nouvelles substances et médicaments vétérinaires

<http://www.vichse.org/en/guidelines2.htm>

3.2. P.8.6. Conditions de stockage

En général, un produit pharmaceutique vétérinaire doit être évalué dans des conditions de stockage (avec des tolérances appropriées) qui testent sa stabilité thermique et, le cas échéant, sa sensibilité à l'humidité ou son potentiel de perte de solvant. Les conditions de stockage et la durée des études choisies doivent être suffisantes pour couvrir le stockage, l'expédition et l'utilisation ultérieure.

Des tests de stabilité du produit fini après constitution ou dilution, le cas échéant, doivent être réalisés afin de fournir des informations pour l'étiquetage sur la préparation, les conditions de stockage et la durée d'utilisation du produit constitué ou dilué. Ces tests doivent être effectués sur le produit constitué ou dilué pendant toute la durée d'utilisation prévue sur les lots primaires, dans le cadre des études de stabilité formelles, aux dates initiales et finales et, si les données complètes sur la durée de conservation à long terme ne sont pas disponibles avant la soumission, à six mois ou à la date limite pour laquelle les données seront disponibles. En général, ces tests ne doivent pas être répétés sur les lots d'engagement.

Remarque : les tests de stabilité en cours d'utilisation doivent être effectués sur au moins deux lots différents, dont l'un doit être étudié à l'approche de la fin de la durée de conservation.

Les tests à long terme doivent couvrir une durée minimale de 12 mois au moment de la soumission et être poursuivis pendant une période suffisante pour couvrir la durée de conservation proposée. Les données complémentaires recueillies pendant la période d'évaluation de la demande d'homologation doivent être soumises à l'ABREVPA sur demande.

Les données issues du stockage accéléré peuvent être utilisées pour évaluer l'effet de variations à court terme hors des conditions de stockage indiquées sur l'étiquette (par exemple, lors du transport).

3.2. P.8.7. Cas general

Température de stockage (°C)	Humidité relative (%)	Période minimale couverte par les données au moment de la soumission
Accéléré: 40±2	75±5	6
Long terme: 30±2	75±5	12

Remarque : Sauf justification contraire, 30 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 % HR constitue la condition de stabilité à long terme pour les produits destinés à être commercialisés au Burundi.

Tout changement significatif survenant au cours des 6 mois d'essais en conditions de stockage accélérées doit être évalué lors des essais de stabilité à long terme.

En général, une « modification significative » d'un produit fini est définie comme :

- Une variation de 5 % du dosage par rapport à sa valeur initiale ; ou un non-respect des critères d'acceptation de l'activité lors de l'utilisation de procédures biologiques ou immunologiques ;
- Tout produit de dégradation dépassant ses critères d'acceptation ;
- Un non-respect des critères d'acceptation relatifs à l'apparence, aux caractéristiques physiques et aux tests de fonctionnalité (p. ex. : couleur, séparation de phases, dureté).
- Et, selon la forme posologique :
 - Un non-respect des critères d'acceptation relatifs au pH ; ou
 - Un non-respect des critères d'acceptation relatifs à la dissolution pour 12 unités posologiques.

3.2.P.8.8. Produits finis conditionnés dans des contenants imperméables

La sensibilité à l'humidité ou le risque de perte de solvant ne sont pas préoccupants pour les produits finis conditionnés dans des contenants imperméables qui constituent une barrière permanente contre le passage de l'humidité ou des solvants. Ainsi, les études de stabilité des produits stockés dans des contenants imperméables peuvent être réalisées dans toutes les conditions d'humidité contrôlée ou ambiante.

3.2.P.8.9 Produits finis conditionnés dans des contenants semi-perméables

Les produits aqueux conditionnés dans des contenants semi-perméables doivent être évalués pour déterminer leur potentiel de perte d'eau, ainsi que leur stabilité physique, chimique, biologique et microbiologique. Cette évaluation peut être réalisée dans des conditions de faible humidité relative, comme défini ci-dessous.

Etude	conditions de Stockage	Durée minimale de couverture des données lors de la soumission (mois)
Long terme	$30 \pm 2^{\circ} \text{C} / 75 \pm 5\% \text{ RH}$	12
Accéléré	$40 \pm 2^{\circ} \text{C} / \text{NMT } 25 \pm 5\% \text{ RH}$	6

Remarque : Sauf justification contraire, une température de $30 \pm 2^{\circ} \text{C}$ et une humidité relative de $75 \pm 5\%$ constituent la condition de stabilité à long terme pour les produits destinés à être commercialisés au Burundi.

Enfin, il convient de démontrer que les produits finis à base aqueuse stockés dans des récipients semi-perméables peuvent résister à une faible humidité relative.

D'autres approches comparables peuvent être développées et rapportées pour les produits non aqueux à base de solvants.

3.2. P.8.10 Évaluation

Une approche systématique doit être adoptée pour la présentation et l'évaluation des informations sur la stabilité. Ces informations doivent inclure, le cas échéant, les résultats des tests physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques, y compris les caractéristiques particulières de la forme galénique (par exemple, la vitesse de dissolution pour les formes galéniques solides orales, la dureté, la limite de détection, etc.).

L'objectif de l'étude de stabilité est d'établir, en testant au moins trois lots du produit fini, une durée de conservation et des instructions de conservation sur l'étiquette applicables à tous les lots futurs du produit fini fabriqués et conditionnés dans des conditions similaires. Le degré de variabilité des lots individuels affecte la confiance qu'un futur lot de production restera conforme aux spécifications tout au long de sa durée de conservation.

Lorsque les données montrent une dégradation et une variabilité si faibles qu'il est évident, à l'examen des données, que la durée de conservation demandée sera respectée, il est généralement inutile de procéder à une analyse statistique formelle ; Fournir une justification pour l'omission devrait être suffisant.

Une approche pour analyser les données relatives à un attribut quantitatif susceptible d'évoluer dans le temps consiste à déterminer le moment où la limite de confiance unilatérale à 95 % de la courbe moyenne croise le critère d'acceptation. Si l'analyse montre une faible variabilité d'un lot à l'autre, il est avantageux de combiner les données en une seule estimation globale. Pour ce faire, il faut d'abord appliquer des tests statistiques appropriés (par exemple, des valeurs de p_v pour un seuil de signification de rejet supérieur à 0,25) aux pentes des droites de régression et aux interceptions à temps zéro pour chaque lot. S'il est inapproprié de combiner les données de plusieurs lots, la durée de conservation globale doit être basée sur la durée minimale pendant laquelle un lot est censé rester conforme aux critères d'acceptation.

La nature de toute relation de dégradation déterminera si les données doivent être transformées pour l'analyse de régression linéaire. Généralement, la relation peut être représentée par une fonction

linéaire, quadratique ou cubique sur une échelle arithmétique ou logarithmique. Des méthodes statistiques doivent être utilisées pour tester l'adéquation des données sur tous les lots et les lots combinés (le cas échéant) à la droite ou à la courbe de dégradation supposée.

Référence :

- Évaluation VICH-GL3 des données de stabilité

3.2. P.8.11 Extrapolation de données

Une substance active est considérée comme stable si elle respecte les spécifications définies lorsqu'elle est conservée à $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ HR}$ (2 ans) et $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ HR}$ (6 mois).

Si les données à long terme sont corroborées par les résultats d'études accélérées, la période de contre-essai ou la durée de conservation peut être prolongée au-delà de la fin des études à long terme. La période de contre-essai ou la durée de conservation proposée peut doubler, sans toutefois dépasser 12 mois, la période couverte par les données à long terme.

Référence :

- Évaluation des données de stabilité VICH-GL3

Déclarations de stockage de base

Conditions de test où la stabilité a été démontrée	Déclaration obligatoire D'étiquetage	Mention d'étiquetage supplémentaire*, le cas échéant
30° C/75% RH (long terme) 40° C/75% RH (accéléré)	Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C, ni à une température inférieure à 30 °C.	Ne pas réfrigérer ni congeler

* Selon la forme pharmaceutique et les propriétés du produit, il peut y avoir un risque de détérioration due à des modifications physiques s'il est exposé à de basses températures. Dans certains cas, les basses températures peuvent également affecter l'emballage. Une mention supplémentaire peut être nécessaire pour tenir compte de cette possibilité.

3.3. R. Informations générales

3.3. R.1. Documentation sur la production

3.3. R.1.1. Documents de production exécutés pour la taille du lot commercial

(a) Liste des lots (avec dosages) pour lesquels des documents de production ont été fournis (par exemple, biodisponibilité comparative ou lots de dérogation biologique) :

3.3. R.1.2. Documents de production de référence

(a) Documents de production de référence vierges,

3.3. R.2. Procédures analytiques et informations de validation

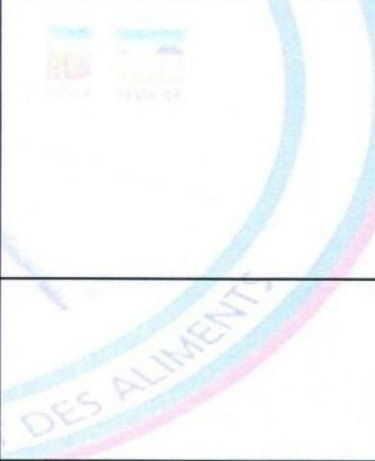
PROCÉDURES ANALYTIQUES ET RÉSUMÉS DES INFORMATIONS DE VALIDATION

NUMÉRO DE LA PIÈCE JOINTE :			
Résumé de la méthode HPLC		Volume/Page :	
Nom de la méthode :			
Code de la méthode :		Version et/ou Date:	
Colonne(s) / température (si différente de la température ambiante) :			
Phase mobile (préciser le programme de gradient, le cas échéant) :			
Détecteur (et longueur d'onde, le cas échéant) :			
Débit :			
Volume d'injection :			
Concentration de la solution d'échantillon (exprimée en mg/ml, soit « A ») :			

Concentration de la solution de référence (exprimée comme mg/ml et comme % de "A"):	
Concentration de la solution d'adéquation du système (exprimée en mg/ml et en % de « A »):	
Tests d'adéquation du système (tests et critères d'acceptation):	
Méthode de quantification (par exemple, par rapport à la substance active ou aux étalons de référence des impuretés):	
Autre information (specifier):	

NUMÉRO/NOM DE LA PIÈCE JOINTE :			
Résumé de validation		Volume/Page :	
Analytes :			
Temps de rétention typiques (TR)			
Temps de rétention relatifs (RTImp. /RTACTIVE SUBSTANCE ou Int. Std.):			
Facteur de réponse relatif (RFImp. /RFACTIVE SUBSTANCE):			

NUMÉRO/NOM DE LA PIÈCE JOINTE :				
Spécificité :				

Linéarité / Plage :	Nombre de concentrations : Plage (exprimée en % « A ») : Pente : Ordonnée à l'origine : Coefficient de corrélation (r^2) :				
Precision:	Concentration(s) (exprimée en % « A ») : Nombre de répliques : Pourcentage de récupération (moyenne/écart type) :				
Précision / Répétabilité : (précision intra-essai)	Conc.(s) (exprimée comme % "A" : Nombre de réplicats : Résultat (moyenne/écart type) :				
Précision / Précision intermédiaire (jours/analystes/équipement)	Paramètre(s) modifié(s) : Résultat : (moyenne/RSD) :				
Limite de détection (LOD) : (exprimée en % « A »)					
Limite de quantification (LQ) : (exprimée en % « A »)					
Robustesse :	Stabilité des solutions : Autres variables/effets :				
Des chromatogrammes ou spectres typiques peuvent être trouvés dans :					
Entreprise(s) responsable(s) de la validation de la méthode :					

MODULE 4 : RAPPORTS DES ÉTUDES NON CLINIQUES

4.1. Table des matières du module

4.2. Corps des données

Les informations figurant dans cette partie sont requises pour tous les produits contenant de nouvelles substances actives. Cependant, pour les produits contenant des ingrédients bien établis, les données précliniques ne sont pas requises ; une revue de la littérature est requise, comme indiqué dans le module 5.

L'objectif des études non cliniques est de définir les actions pharmacologiques (pharmacodynamiques et pharmacocinétiques) et les effets toxicologiques de la substance active chez les animaux d'essai et les espèces cibles, les utilisateurs, les consommateurs et l'environnement. Cela implique généralement des études initiales sur des animaux de laboratoire, puis des études précliniques sur les espèces cibles, qui doivent prendre en compte les éléments suivants :

- (a) Sélection de l'espèce animale concernée ;
- (b) Âge des animaux ;
- (c) État physiologique des animaux ;
- (d) Mode d'administration, y compris la dose, la voie d'administration et le schéma thérapeutique, ainsi que l'effet sur les animaux ;
- (e) Stabilité du matériel d'essai ou du médicament dans les conditions d'utilisation ;
- (f) Sécurité du personnel ;
- (g) Sécurité environnementale.

La documentation relative à la sécurité du dossier doit indiquer :

- a) La toxicité potentielle du médicament vétérinaire et les éventuels effets dangereux susceptibles de survenir dans les conditions d'utilisation proposées chez l'animal. Ces effets doivent être évalués en fonction de la gravité de l'état pathologique concerné ;
- b) Les effets nocifs potentiels pour l'homme des résidus du médicament ou de la substance active présente dans les denrées alimentaires issues d'animaux traités, ainsi que les difficultés que ces résidus peuvent engendrer lors de la transformation industrielle des denrées alimentaires ;

- c) Les risques potentiels pouvant résulter de l'exposition du personnel vétérinaire au produit pharmaceutique vétérinaire, par exemple lors de la fabrication, du mélange des aliments ou de l'administration à l'animal ;
- d) Les risques potentiels pour l'environnement résultant de l'utilisation du produit pharmaceutique vétérinaire.

Les données précliniques doivent être présentées dans l'ordre suivant :

- (a) Objectifs
- (b) Protocole expérimental, incluant la méthodologie et le matériel
- (c) Résultats résumés et analyses statistiques associées
- (d) Discussions et conclusions
- (e) En cas d'études de toxicité, mesures proposées pour minimiser la toxicité potentielle lors de l'utilisation du produit

4.2.1. Études pharmacologiques

4.2.1.1. Pharmacodynamique

Fournir une description complète des essais réalisés pour établir les actions pharmacologiques pertinentes pour l'indication ou les indications proposées du principe actif et ses mécanismes d'action. Dans la mesure du possible, il sera utile de comparer la pharmacodynamie du médicament vétérinaire aux données disponibles (en termes de sélectivité, d'innocuité, d'activité, etc.) sur d'autres médicaments vétérinaire de la même classe.

4.2.1.1.1 Autres actions (souhaitables/indésirables)

Fournir un résumé de l'évaluation des actions autres que celles liées à l'usage thérapeutique. Les résultats de deux ou trois dosages étudiés doivent être présentés, le dosage le plus faible représentant la dose efficace (DE50) pour l'action principale de la substance active sur l'espèce animale étudiée.

Pour les effets susceptibles d'entraîner des effets indésirables importants, il convient d'estimer les seuils d'exposition.

4.2.1.1.2 Interactions pharmacodynamiques

Le demandeur doit soumettre des données établissant l'absence de telles interactions ou leur reconnaissance et leur définition claires.

Décrire les interactions pharmacodynamiques et les mécanismes d'interaction du principe actif avec d'autres composés (médicaments ou autres substances) pertinents pour l'utilisation thérapeutique proposée. En cas d'antagonisme ou d'effets additifs/synergiques avérés, ceux-ci doivent être clairement élucidés.

En cas d'association à dose fixe ou de conditionnement combiné, des données appropriées justifiant le bénéfice de l'association par rapport à un principe actif unique doivent être fournies.

4.2.1.2. Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques doivent être réalisées avec une dose unique par différentes voies d'administration. Des études à doses répétées doivent également être réalisées, le cas échéant, afin d'établir la pharmacocinétique de l'administration chronique du médicament.

Des études métaboliques doivent être menées sur les espèces utilisées dans les études toxicologiques et de reproduction, en utilisant les voies d'administration cliniques proposées.

Lorsque des matériaux radiomarqués sont utilisés dans les études, la position du marqueur, la stabilité et la spécificité du matériaux doivent être précisées.

Lorsque le produit contient une association de médicaments, l'effet de l'utilisation de deux médicaments ou plus sur la pharmacocinétique de l'un ou l'autre doit être établi.

Fournir des études visant à établir le schéma et l'évolution temporelle de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation, des interactions pharmacocinétiques et de l'excrétion de la substance active et/ou de ses métabolites, comme décrit ci-dessous.

4.2.1.2.1 Absorption

Fournir un résumé du mécanisme d'absorption, des facteurs influençant l'absorption, de la vitesse et de l'étendue de l'absorption, des concentrations plasmatiques du principe actif et de ses métabolites (concentrations maximales, demi-vie, etc.). Ces informations doivent être discutées pour les différentes voies d'administration. La corrélation entre les concentrations plasmatiques du médicament et les effets pharmacologiques doit être discutée.

4.2.1.2.2 Distribution de la substance active et des métabolites

Fournir un résumé et l'évolution temporelle de la distribution de la substance active et de ses métabolites dans les fluides corporels, les tissus et les organes.

L'accumulation, la rétention du médicament ou des métabolites dans les tissus et les organes, la pénétration des barrières hémato-encéphalique et placentaire, ainsi que la liaison plasmatique doivent être rapportées quantitativement.

4.2.1.2.3. Biotransformation

Décrire le schéma et l'évolution temporelle de la biotransformation du médicament, c'est-à-dire les sites de métabolisme et leur importance, la ou les voies métaboliques, la nature et la quantité des métabolites, la vitesse de métabolisme, l'inhibition ou l'induction enzymatique des métabolites pré-systémiques, et l'activité des métabolites, le cas échéant.

4.2.1.2.4. Interactions pharmacocinétiques

Analyser les interactions pharmacocinétiques et les mécanismes d'interaction de la substance active avec d'autres composés (médicaments ou autres substances) pertinents pour l'utilisation thérapeutique envisagée. En cas d'antagonisme ou d'effets additifs/synergiques avérés, ceux-ci doivent être clairement élucidés.

Résumer les voies et l'étendue de l'excrétion du médicament vétérinaire et de ses métabolites. Préciser également son excrétion dans le lait chez les animaux en lactation. Discuter du taux d'élimination et des facteurs influençant cette élimination.

4.2.1.2.5 Excrétion

Résumer les voies et l'étendue de l'excrétion du médicament vétérinaire et de ses métabolites. Préciser également son excrétion dans le lait chez les animaux en lactation. Discuter du taux d'élimination et des facteurs influençant cette élimination.

4.2.1.3. Études toxicologiques

La portée de l'évaluation toxicologique doit être décrite en fonction de l'utilisation clinique proposée. Les informations issues d'études expérimentales et biologiques portant sur tous les aspects de la toxicologie (toxicité générale, études de toxicité aiguë, études de toxicité subaiguë et études de toxicité à long terme, y compris la tératogénicité, les effets sur la reproduction, la cancérogénicité, la génotoxicité, l'immunogénicité, les effets microbiens (par exemple, le développement de résistances), la tolérance locale (risque d'effets indésirables au site d'administration, etc.)) sont nécessaires pour établir l'innocuité du médicament vétérinaire et doivent être présentées pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché.

L'investigation doit, si possible, inclure des expériences menées avec le médicament destiné à l'application thérapeutique ou dans sa formulation pharmaceutique finale (produit).

4.2.1.3. 1. Études de toxicité générales

Dans les études de toxicité générale, au moins trois voies d'administration doivent être utilisées, dont une à usage thérapeutique et au moins une autre assurant une absorption systémique, c'est-à-dire intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

Différentes doses espacées de manière logarithmique doivent être utilisées. La dose maximale tolérée doit être indiquée.

Tous les animaux décédés au cours de l'expérience doivent être autopsiés et la cause du décès doit être déterminée, si possible.

Une autopsie complète doit être réalisée sur tous les animaux et des études histopathologiques doivent être réalisées sur les groupes témoins et traités.

Les résultats doivent être présentés sous forme de tableaux. Les données complètes pour tous les paramètres mesurés, avec leur signification et leur plage de valeurs pour les groupes, doivent être incluses.

Si le produit est destiné à être utilisé chez de jeunes animaux, les études doivent être menées sur des animaux adultes et jeunes.

4.2.1.3. 2. Études de toxicité aiguë

Les principes régissant les études de toxicité générale s'appliquent aux études de toxicité aiguë, subaiguë et à long terme, ainsi qu'aux études de tolérance locale.

DL50

Les études de toxicité à dose unique peuvent être utilisées pour :

- (a) Prédire les effets possibles d'un surdosage aigu chez l'espèce cible ;
- (b) Prédire les effets possibles d'une administration accidentelle chez les vétérinaires ;
- (c) Prédire les doses utiles pour les études à doses répétées.
- (d) Évaluer la toxicité relative du médicament vétérinaire.

Les études de toxicité à dose unique doivent révéler les effets toxiques aigus des substances actives et leur évolution dans le temps. Ces études doivent normalement être réalisées chez les deux sexes d'au moins deux espèces de mammifères. Une espèce peut être remplacée, le cas échéant, par une espèce animale à laquelle le produit pharmaceutique vétérinaire est destiné. Il est préférable d'étudier

deux voies d'administration différentes. La voie choisie doit être la même que celle proposée pour l'espèce cible.

Si une exposition importante de l'utilisateur du produit pharmaceutique vétérinaire est prévue, par exemple par inhalation ou par contact cutané, ces voies doivent être étudiées.

4.2.1.3.3. Études de toxicité subaiguë

Les essais de toxicité à doses répétées visent à révéler toute modification physiologique et/ou pathologique induite par l'administration répétée de la substance active ou de l'association de substances actives étudiée, et à déterminer le lien entre ces modifications et la posologie.

Dans le cas de substances ou de produits pharmaceutiques destinés exclusivement à être utilisés chez des animaux non destinés à la consommation humaine, une étude de toxicité à doses répétées sur une seule espèce animale de laboratoire est généralement suffisante. Cette étude peut être remplacée par une étude menée sur l'espèce cible. La fréquence, la voie d'administration et la durée de l'étude doivent être choisies en fonction des conditions d'utilisation clinique proposées. L'investigateur doit justifier l'étendue et la durée des essais, ainsi que les posologies choisies.

Dans le cas de substances actives ou de produits pharmaceutiques vétérinaires destinés à être utilisés chez des animaux producteurs de denrées alimentaires, les études doivent être menées sur au moins deux espèces, dont une espèce non rongeuse. L'investigateur doit justifier le choix de l'espèce, compte tenu des connaissances disponibles sur le métabolisme du produit chez l'animal et l'homme. La substance d'essai doit être administrée par voie orale. La durée de certaines études doit être d'au moins 90 jours. L'investigateur doit clairement indiquer et justifier le mode et la fréquence d'administration, ainsi que la durée des essais.

La dose maximale doit normalement être choisie de manière à mettre en évidence les effets nocifs. La dose la plus faible ne doit pas produire de signes de toxicité.

L'évaluation des effets toxiques doit reposer sur l'observation du comportement, de la croissance, des analyses hématologiques et physiologiques, notamment celles relatives aux organes excréteurs, ainsi que sur les rapports d'autopsie et les données histologiques correspondantes. Le choix et la portée de chaque groupe de tests dépendent de l'espèce animale utilisée et de l'état des connaissances scientifiques.

Références

VICH GL31 (Sécurité des doses répétées) ; Études visant à évaluer la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation humaine : Tests de toxicité à doses répétées

VICH GL37 (Sécurité : Toxicité chronique à doses répétées) Études visant à évaluer la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation humaine : Tests de toxicité à doses répétées (chroniques)

4.2.1.3.4. Études de toxicité à long terme

Le cas échéant, des déterminations de toxicité à long terme, par exemple une étude chronique d'un an chez le chien ou une étude chronique à vie chez le rat, peuvent être requises.

Des études de cancérogénicité animale à long terme sont généralement requises pour les substances actives :

- (a) dont les animaux seront exposés ;
- (b) dont la composition chimique est proche de celle de substances cancérogènes connues ;
- (c) dont les résultats des essais de mutagénicité indiquent un risque d'effets cancérogènes ;
- (d) dont les essais de toxicité ont révélé des signes suspects.

L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande doit être pris en compte lors de la conception des études de cancérogénicité et de l'évaluation de leurs résultats.

Références :

VICH GL23 (Sécurité et génotoxicité) ; Études visant à évaluer la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation humaine : Essais de génotoxicité.

4.2.1.3.4.1 Mutagénicité/Clastogénicité

Les tests de mutagénicité visent à évaluer le potentiel des substances à induire des modifications transmissibles du matériel génétique des cellules. En cas d'indication de mutagénicité, des études de cancérogénicité seront requises.

Toute nouvelle substance active destinée à être utilisée dans des produits pharmaceutiques vétérinaires doit faire l'objet d'une évaluation de ses propriétés mutagènes.

Le nombre et les types de tests, ainsi que les critères d'évaluation des résultats, dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande.

Références :

VICH GL28 (Sécurité, cancérogénicité) ; Études visant à évaluer la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation humaine : tests de cancérogénicité

4.2.1.3.4.2 Études de toxicité pour la reproduction

Des études de reproduction seront requises si des effets indésirables sur la reproduction potentielle sont observés lors des études précliniques précédentes.

L'objectif de ces études est d'identifier une éventuelle altération de la fonction reproductrice mâle ou femelle ou des effets nocifs sur la descendance résultant de l'administration des produits pharmaceutiques vétérinaire ou de la substance active étudiée.

Dans le cas de substances actives ou de produits pharmaceutiques vétérinaires destinés à être utilisés chez les animaux producteurs de denrées alimentaires, l'étude des effets sur la reproduction doit être réalisée sur deux générations d'au moins une espèce, généralement un rongeur. Les substances actives ou les produits pharmaceutiques vétérinaires étudiés doivent être administrés aux mâles et aux femelles à un moment approprié avant l'accouplement. L'administration doit se poursuivre jusqu'au sevrage de la génération F2. Au moins trois doses doivent être utilisées. La dose maximale doit être choisie de manière à mettre en évidence les effets nocifs. La dose la plus faible ne doit pas produire de signes de toxicité.

L'évaluation des effets sur la reproduction doit être basée sur la fertilité, la gestation et le comportement maternel ; la croissance et le développement de la progéniture F1 pendant l'allaitement, de la fécondation à la mise bas, et le développement de la progéniture F2 jusqu'au sevrage.

4.2.1.3.4.3 Étude des effets embryotoxiques/fœtotoxiques, y compris la tératogénicité

Des études embryotoxiques/fœtotoxiques, y compris la tératogénicité, seront requises :

Pour les substances actives ou produits pharmaceutiques vétérinaires destinés à être utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation humaine, des études des effets embryotoxiques/fœtotoxiques, y compris de tératogénicité, doivent être réalisées. Ces études doivent être réalisées sur au moins deux espèces de mammifères, généralement un rongeur et le lapin. Les détails de l'essai (nombre d'animaux, doses, moment d'administration et critères d'évaluation des résultats) dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande et du niveau de signification statistique attendu des résultats. L'étude sur les rongeurs peut être combinée à l'étude des effets sur la fonction reproductrice.

Pour les substances actives ou produits pharmaceutiques vétérinaires non destinés à être utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation humaine, sur des animaux susceptibles d'être utilisés pour la

reproduction, une étude des effets embryotoxiques/fœtotoxiques, y compris de tératogénicité, doit être réalisée sur au moins une espèce, qui peut être l'espèce cible.

4.2.1.3.4.4. Neurotoxicité

Des études de neurotoxicité seront nécessaires s'il existe une indication de tels effets dans les études précliniques précédentes ou si le produit est chimiquement lié à un groupe ayant un tel potentiel.

4.2.1.3.4.5. Immunotoxicité

Lorsque les effets observés lors d'études à doses répétées chez l'animal révèlent des modifications spécifiques du poids et/ou de l'histologie des organes lymphoïdes et/ou des modifications de la cellularité des tissus lymphoïdes, de la moelle osseuse ou des leucocytes périphériques, l'investigateur doit envisager la nécessité d'études complémentaires sur les effets du produit sur le système immunitaire.

L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande doit être pris en compte lors de la conception de ces études et de l'évaluation de leurs résultats.

Référence :

VICH GL22 (Essais de reproduction) Études visant à évaluer la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation humaine :

VICH GL32 (Sécurité Toxicité pour le développement) ; Études visant à évaluer la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation humaine : Essais de toxicité pour le développement.

4.2.1.4. Sécurité des utilisateurs

Les études sur les effets nocifs potentiels de l'exposition par diverses voies (par exemple, inhalation, contact topique, ingestion orale), réalisées sur des animaux de laboratoire, doivent être présentées. Les implications pour la manipulation humaine du produit doivent être décrites et, le cas échéant, des précautions à prendre lors de la préparation et de l'utilisation du produit doivent être proposées.

4.2.1.5. Évaluation des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale

Les données d'études sur les résidus issues d'études pharmacocinétiques et de déplétion des résidus tissulaires doivent être fournies afin de justifier les temps d'attente pour le lait, la viande et les œufs pour chaque espèce pour laquelle le produit est indiqué.

Une évaluation de la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale doit être réalisée pour tous les nouveaux médicaments. Les critères d'évaluation pharmacologiques, toxicologiques et microbiologiques pertinents doivent être utilisés pour établir la dose journalière admissible. Les limites maximales de résidus chez les animaux producteurs d'aliments doivent être fournies. Toutes les méthodes d'analyse utilisées doivent être fournies.

Une surveillance de la résistance aux antimicrobiens pré et post-traitement doit être effectuée sur les agents pathogènes indicateurs, par exemple *E. coli*, *Salmonella* spp.

Références

- VICH GL33 (Sécurité : Approche générale) : Études visant à évaluer la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation humaine : Approche générale des tests.
- VICH GL36 (Sécurité : Approche générale) : Études visant à évaluer la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation humaine : Approche générale pour l'établissement d'une DJA microbiologique.

4.2.1.6. Toxicité pour l'environnement

Les exigences de sécurité sont importantes pour éviter des dommages persistants à l'environnement. Une évaluation du potentiel d'exposition du médicament et de ses métabolites actifs à l'environnement doit être réalisée en tenant compte :

- (a) de l'espèce cible, de la probabilité et du mode d'excrétion du produit et de ses métabolites actifs dans l'environnement ;
- (b) du mode d'utilisation et, par conséquent, de la quantité de médicament à utiliser (administration de médicaments de troupeau ou individuelle) ;
- (c) du mode d'administration et de son risque de pénétration directe du produit dans l'environnement, par exemple : pulvérisation ;
- (d) du mode d'élimination des produits et contenants non utilisés et usagés.

Des études sur les effets nocifs potentiels du produit sur l'environnement doivent être fournies. L'environnement doit inclure le sol, l'eau et l'air. Ces études doivent inclure :

- (a) Devenir et comportement dans le sol ;
- (b) Effets sur les organismes du sol ;
- (c) Devenir et comportement dans l'eau ;



- (d) Effets sur les organismes aquatiques ;
- (e) Effets sur d'autres organismes non ciblés.

Les mesures proposées pour minimiser les risques potentiels susmentionnés lors de l'utilisation du produit doivent être décrites.

Les données relatives à l'évaluation de la sécurité environnementale doivent être fournies pour les produits suivants :

- (a) Antibiotiques dans les aliments pour volailles, porcs et poissons ;
- (b) Anthelminthiques chez les grands animaux, par exemple Ivermectines ;
- (c) Médicaments périmés du marché ;
- (d) Effluents d'usines de fabrication ;
- (e) Matériaux non pharmaceutiques dangereux ou potentiellement dangereux (dispositifs usagés, par exemple : aiguilles, seringues et gants) ;
- (f) Préparations externes.

Référence

- VICH GL6 (Écotoxicité - Phase 1) Évaluation de l'impact environnemental (EIE) des produits pharmaceutiques vétérinaires (PPV) - Phase 1.
- VICH GL38 (Écotoxicité - Phase II) ; Évaluation de l'impact environnemental (EIE) des produits pharmaceutiques vétérinaires (PPV) - Phase II. VICH GL43 (TAS Pharmaceuticals) Sécurité des produits pharmaceutiques pour les animaux cibles.

MODULE 5 : RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES

5.1 Interchangeabilité

Les demandeurs d'enregistrement de médicaments génériques doivent fournir des preuves démontrant que le médicament générique est thérapeutiquement équivalent à son produit innovateur ou de référence chez les animaux concernés, en soumettant soit des études pharmacodynamiques comparatives, soit des essais cliniques comparatifs.

(a) Les études pharmacodynamiques Comparatives

Décrire le protocole de l'étude, y compris le protocole, la réponse pharmacologique ou biochimique mesurée, les instruments de mesure utilisés, les résultats, les méthodes statistiques utilisées et leur justification. Fournir un tableau et une illustration graphique des résultats et des conclusions.

(i) Une approche croisée est préférable ; lorsqu'elle n'est pas appropriée, une approche parallèle est acceptable. Le protocole de l'étude doit tenir compte de la pathologie et de l'évolution naturelle de la maladie.

(ii) Les études doivent être réalisées chez des sujets sains ou chez des patients si la maladie affecte les actions/réponses étudiées.

(iii) Les critères d'inclusion/exclusion doivent être précisés et les non-répondeurs doivent être identifiés et exclus avant le début de l'étude.

(iv) La réponse pharmacologique mesurée doit être pertinente pour les utilisations thérapeutiques revendiquées lorsqu'il existe plusieurs études d'utilisation thérapeutique. Des études doivent être réalisées pour démontrer l'équivalence thérapeutique de chaque utilisation.

(v) La mesure des réponses doit, dans la mesure du possible, être quantitative, mesurée en double aveugle et enregistrée par un fabricant d'instruments. La méthodologie doit être validée quant à sa précision, son exactitude, sa reproductibilité et sa spécificité.

(vi) Les principes des Bonnes Pratiques Cliniques Vétérinaires (BPCV) et des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) doivent être respectés pendant l'étude.

(vii) Dans la mesure du possible, l'effet peut être illustré graphiquement à l'aide de l'aire sous la courbe effet-temps, de l'effet maximal et du moment de l'effet maximal.

Lors de l'utilisation de méthodes pharmacodynamiques, les exigences suivantes doivent être respectées :

- La réponse peut être mesurée avec précision sur une plage raisonnable ;
- La réponse peut être mesurée à plusieurs reprises afin d'obtenir une chronologie du début à la fin de la réponse ;
- Il devrait être possible de dériver les paramètres communs de comparaison ;
- Il devrait être possible de dériver les paramètres communs de comparaison tels que la C_{max} , le T_{max} et l' Aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC).
- Le produit d'essai et le produit de référence ne devraient pas produire de réponse maximale au cours de l'étude.

(b) Les données cliniques comparatives

Décrire en détail le protocole de l'étude, qui doit inclure le titre du ou des investigateurs, le lieu, la justification et l'objectif, les dates, l'heure, la durée, les périodes d'observation et leur justification, le protocole d'étude (description des méthodes de randomisation, par exemple, en cross-over ou en parallèle), les critères d'inclusion, d'exclusion, les méthodes et les traitements, la spécification du comparateur et du placebo, les résultats (définition des critères d'évaluation éthiques mesurés, méthodes, système de notation des critères d'évaluation), les méthodes statistiques utilisées et leur justification.

(i) Des études cliniques comparatives sont nécessaires dans les cas où les études pharmacodynamiques ne peuvent être réalisées, par exemple lorsque les données sur le profil de concentration plasmatique en fonction du temps ne permettent pas d'évaluer l'équivalence thérapeutique ou lorsque les paramètres pharmacodynamiques mesurés (quantifiés) sont insuffisants.

(ii) Le nombre d'animaux choisis et les limites d'acceptation doivent être justifiés.

ANNEXES

ANNEXE I: FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES.

Instructions générales :

Fournissez des informations aussi détaillées, précises et définitives que possible. Veuillez noter que toutes les sections doivent être remplies par le demandeur, Sauf les zones grisées réservées à l'usage officiel de l'ABREVPA !

Pour toute question concernant ce formulaire, veuillez contacter l'Autorité Burundaise de régulation des produits vétérinaires, des pesticides et des aliments (ABREVPA).

Un exemplaire original du formulaire dûment rempli et signé (y compris une copie au format MS Word sur CD-ROM) doit être soumis avec les autres documents de la demande.

Le Document Technique Commun (DTC) complet doit être soumis sur papier et sur CD-ROM. La demande doit être envoyée à l'adresse suivante : dicva@abrevpa.gov.bi

Directeur général

ABREVPA : Quartier asiatique, Avenue des Paysans, immeuble Lake House

Email : info@abrevpa.gov.bi

Tel: +25722211681

Site web: www.abrevpa.gov.bi



**DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES**

ABREVPA/DICVA/SEAMM

Numéro de la demande	
Numéro du dossier	
Code de la classification anatomique thérapeutique (CAT)	
Nom du produit inventé (le cas échéant)	
Dénomination commune internationale (DCI) de la substance active (principe actif), dosage, forme pharmaceutique.	
Concentration du produit	
Nom et adresse complète du demandeur (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché)	
Nom(s) et adresse(s) complète(s) du ou des fabricants du ou des produits finis, y compris la version finale du produit si elle diffère de celle du fabricant. (Ajoutez autant de lignes que nécessaire)	
Nom et adresse(s) du ou des fabricants de la ou des substances actives.	

(Ajoutez autant de lignes que nécessaire)				
Nom et adresse complète du Représentant technique local				
Conditionnement et taille de l'emballage primaire				
Nombre d'échantillons				
Durée de conservation proposée (mois)				
Catégorie médico-légale propose				
Statut d'enregistrement dans d'autres pays (par exemple, la SADC et la CAE)				
 Composition				
Substances actives	Unité (mg)	Spécification s	Quantité par lot (kg)	Fonctions
Comprimé central/Contenu de la capsule				
Sous-total 1				
Enrobage pelliculaire/Capsule dure				
Sous-total 2				
Total general				

Nom et signature du demandeur :



Date :

Cachet officiel :

ANNEXE II: RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

{Nom (inventé) du médicament vétérinaire ; forme pharmaceutique

<Espèce cible>}

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active<s>:

<Adjuvant(s) :>

<Excipient(s) :>

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. PARTICULARITES CLINIQUES

4.1. Espèces cibles

4.2. Indications d'utilisation, spécifiant les espèces cibles

4.3. Contre-indications

<Aucune>

<Ne pas utiliser chez...>

<Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s) <, au(x) adjuvant(s)> ou à l'un des excipients.>

4.4. Mises en garde particulières <pour chaque espèce cible>

<Aucune>

4.5. Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

<Non applicable.>

Précautions particulières à prendre pour la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

<Non applicable.>

<En cas d'<auto-administration> <auto-injection> <ingestion> <déversement

sur la peau> accidentel, consultez immédiatement un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.>

<Les personnes présentant une hypersensibilité connue à {DCI} doivent <éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.> <administrer le produit avec précaution.>

<Un équipement de protection individuelle composé de {préciser} doit être porté lors de la manipulation du médicament vétérinaire.>

<Ce produit ne doit pas être administré aux animaux en gestation.>

<À l'attention de l'utilisateur :

Ce produit contient de l'huile minérale. Une injection accidentelle ou une auto-injection peut entraîner une douleur et un gonflement intenses, en particulier en cas d'injection dans une articulation ou un doigt, et, dans de rares cas, la perte du doigt affecté en l'absence de soins médicaux rapides.

En cas d'injection accidentelle de ce produit, consultez rapidement un médecin, même si une très petite quantité est injectée, et emportez la notice avec vous.

Si la douleur persiste plus de 12 heures après l'examen médical, consultez à nouveau un médecin.

À l'attention du médecin :

Ce produit contient de l'huile minérale. Même en cas d'injection de petites quantités, une injection accidentelle de ce produit peut provoquer un gonflement important, pouvant par exemple entraîner une nécrose ischémique, voire la perte d'un doigt. Une intervention chirurgicale rapide et spécialisée est requise, pouvant nécessiter une incision et une irrigation précoces de la zone injectée, notamment en cas d'atteinte de la pulpe ou du tendon du doigt.

<Les effets à long terme du produit sur la dynamique des populations de bousiers n'ont pas été étudiés. Il est donc conseillé de ne pas traiter les animaux sur le même pâturage à chaque saison.>

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

4.7. Utilisation pendant la gestation, la lactation ou la ponte



<L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie pendant la <gestation><lactation> <ponte>.>

<Gestion :>

<Peut être utilisé pendant la gestation.>

<L'utilisation est déconseillée (pendant toute ou partie de la gestation).>

<Ne pas utiliser (pendant toute ou partie de la gestation).>

<L'utilisation est déconseillée pendant la <gestation> <lactation>.>

<Utiliser uniquement après évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire responsable.>

<Les études de laboratoire menées sur {espèce} n'ont mis en évidence aucun effet tératogène, fœtotoxique ou maternotoxique.>

<Allaitement :>

<Non applicable.>

<Oiseaux pondeurs :>

<Ne pas utiliser chez les oiseaux en ponte <oiseaux reproducteurs> et/ou dans les 4 semaines précédant le début de la ponte.>

<Fertilité :>

<Ne pas utiliser chez les animaux reproducteurs.>

4.8 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

<Aucune connue.>

<Aucune donnée disponible.>

4.9 Posologie et voie d'administration

<La posologie à administrer pour chaque espèce spécifiée et la voie d'administration doivent être indiquées.>

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

4.11 Période d'attente

<Non applicable.>

<Zéro jour.>

<Viande et abats> <Lait> <Œufs> : {X} <heures> <jours>

<{Degrés-jours}>>

<Non autorisé chez les animaux en lactation produisant du lait destiné à la consommation humaine.>

<Ne pas utiliser chez les animaux gestants Destiné à la production de lait destiné à la consommation humaine dans les {X} mois suivant la mise-bas prévue.>

<Utilisation non autorisée chez les poules pondeuses produisant des œufs destinés à la consommation humaine.>

<Ne pas utiliser dans les {X} semaines suivant le début de la ponte.>

5. PROPRIÉTÉS PHARMACEUTIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : {groupe}, code ATC-vet : {niveau le plus bas disponible (par exemple, sous-groupe de la substance chimique)}

6. PARTICULARITES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

6.2 Incompatibilités

<Non applicable.>

<En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.>

<Ne pas mélanger avec d'autres médicaments vétérinaires, à l'exception du diluant ou d'un autre composant <recommandé> <fourni> pour une utilisation avec le produit.>

<Aucune connue.>

6.3 Durée de conservation

<Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente>

<Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire>

<Durée de conservation après dilution ou reconstitution selon les instructions>

<Durée de conservation après incorporation dans un aliment sous forme de farine ou de granulés>

<6 mois> <...> <1 an> <18 mois> <2 ans> <30 mois> <3 ans>

6.4. Précautions particulières de conservation

<Ne pas conserver à une température supérieure à <25 °C> <30 °C>

<Conserver à une température inférieure à <25 °C> <30 °C>

<Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)>

<Conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C)>

<Conserver au congélateur {plage de température}>

<Conserver et transporter congelé {plage de température}>

<Ne pas <réfrigérer> <ou> <congeler>>

<Protéger de la lumière>



ABREVP



6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

<Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.>

6.6 Précautions particulières d'élimination des médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets issus de leur utilisation

<Sans objet.>

<Tout médicament vétérinaire non utilisé ou déchet dérivé de ces médicaments vétérinaires doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

Exigences.>

<Éliminer les déchets par ébullition, incinération ou immersion dans un désinfectant approprié approuvé par les autorités compétentes.>

<{Nom de fantaisie} ne doit pas pénétrer dans les cours d'eau, car cela peut être dangereux pour les poissons et autres organismes aquatiques.>

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

<{JJ/MM/AAAA}> <{JJ mois AAAA}>...

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

{MM/AAAA} ou <mois AAAA>

INTERDICTION DE VENTE, DE DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

<Non applicable.>

<Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'incorporation de prémélanges médicamenteux dans les aliments finis.>

ANNEXE III: ÉTIQUETAGE DU RÉCIPIENT

Emballage primaire et, le cas échéant, étiquette de l'emballage secondaire

Chaque emballage primaire et extérieur de tout médicament doit être étiqueté en lettres indélébiles, clairement lisibles, en français.

L'étiquette de l'emballage primaire et, le cas échéant, l'étiquette de l'emballage extérieur doivent comporter au moins les éléments suivants :

- a) Le nom du médicament vétérinaire ;
- b) Le mode d'administration ;
- c) La liste des substances actives (avec DCI le cas échéant) indiquant la quantité de chaque substance présente dans une unité posologique, ainsi qu'une indication du contenu net du récipient, par exemple le nombre d'unités posologiques, le poids ou le volume ;
- d) L'indication(s) et la posologie recommandée par espèce cible, lorsque cela est possible ;
- e) Le numéro de lot attribué par le fabricant ;
- f) Les dates de fabrication et de péremption ;
- g) Les conditions de conservation ou les précautions de manipulation éventuellement nécessaires ;
- (j) Mode d'emploi et avertissements ou précautions éventuellement nécessaires ;
- (k) Usage vétérinaire uniquement ;
- (l) Délai d'attente ;
- (m) Nom et adresse du fabricant ;
- (n) Nom et adresse de la société ou de la personne responsable de la mise sur le marché du produit, si différent du fabricant ;
- (o) Numéro d'enregistrement au Burundi (à inclure après approbation) ;
- (p) Catégorie médico-légale.

Pour les contenants d'une capacité inférieure ou égale à 10 ml commercialisés dans un emballage extérieur tel qu'une boîte en carton, et si cet emballage porte toutes les informations requises, le contenant immédiat ne doit contenir que les éléments (a), (b), (c), (e), (f), (g), (i), (j) et (k) — ou un logo identifiant sans ambiguïté la société et le nom de la forme posologique ou de la voie d'administration.

Plaquettes thermoformées et plaquettes

Les plaquettes thermoformées et les plaquettes doivent comporter au minimum les informations suivantes, imprimées directement sur la plaquette thermoformée ou la plaquette :

(a) Nom, dosage et forme pharmaceutique du médicament vétérinaire ;

(b) Nom du fabricant ;

(c) Numéro de lot attribué par le fabricant ;

(d) Dates de fabrication et de péremption.

ANNEXE IV : NOTICE D'INFORMATION

1. Dénomination du médicament vétérinaire

{(nom de fantaisie) du dosage du produit, forme pharmaceutique <espèce animale cible>}

2. Catégorie médico-légale

Indiquer la catégorie médico-légale proposée pour le produit.

3. Composition qualitative et quantitative

Principe(s) actif(s) :

<Adjuvant(s) :>

<Excipient(s) :>



ABREVPA



La composition qualitative et quantitative doit être indiquée pour le(s) principe(s) actif(s) et les excipients dont la connaissance est essentielle à la sécurité d'administration du médicament. Par exemple, les conservateurs doivent toujours être mentionnés avec leur numéro « E ». Les autres excipients ne doivent pas être mentionnés ici.

3.1 Composition qualitative

La dénomination commune internationale (DCI) doit être utilisée, accompagnée de sa forme sel, dérivé ou hydrate, le cas échéant. En l'absence de DCI, le nom de la Pharmacopée doit être utilisé. Si la substance active ne figure pas dans la Pharmacopée, le nom usuel doit être utilisé. En l'absence de nom usuel, la désignation scientifique exacte doit être indiquée. Les substances sans DCI ni désignation scientifique exacte doivent être décrites par une déclaration précisant leur mode de préparation et leur composition. Les références à une qualité pharmacopée ne doivent pas être incluses.

Lorsque la substance active est présente sous la forme de la molécule mère, la terminologie standard doit être utilisée (par exemple, dexaméthasone, lévamisole).



Lorsque la substance active est présente sous forme de sel, dérivé ou hydrate, cela doit être clairement indiqué, par exemple : acétate de dexaméthasone, chlorhydrate de lévamisole.

3.2 Composition quantitative

La quantité de substance active doit être exprimée par dose, par unité de volume ou par unité de poids.

Il est recommandé de fournir une description visuelle de l'apparence du produit (par exemple, couleur, marquages, limpidité et forme) ou d'autres paramètres tels que le pH.

Exemples :

- Comprimé – « Comprimés blancs, ronds, plats, à bords biseautés, marqués « 100 » sur une face » ;
- Solution injectable – « Solution injectable jaune pâle, limpide, pH 7,0 ».
- Si le produit n'est pas présenté sous la forme pharmaceutique finale destinée à l'administration aux animaux, cette forme doit également être indiquée, par exemple : « poudre et solvant pour solution injectable ».
- Pour les comprimés avec une barre de cassure, il convient d'indiquer si la séparation reproductible des comprimés est démontrée.
- Exemples :
 - « Les comprimés sont divisibles en deux moitiés égales ». - « La barre de cassure est destinée à faciliter la déglutition et non à diviser en doses égales. »

4. Informations cliniques

4.1. Espèces cibles

L'espèce cible et, le cas échéant, la sous-catégorie doivent être indiquées.

4.2. Indications d'utilisation, spécifiant l'espèce cible

Les indications doivent être clairement définies pour l'espèce cible. Il doit être clairement indiqué si le traitement est à visée prophylactique, thérapeutique ou diagnostique.

4.3. Contre-indications

<Aucune>

<Ne pas utiliser chez...>

<Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s) <, au(x) adjuvant(s)> ou l'un des excipients.>

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Cette section vise à fournir des informations claires sur la manière de garantir une utilisation efficace du produit chez les animaux cibles. Les informations peuvent inclure des recommandations sur la manipulation des animaux, l'utilisation appropriée du produit ou tout autre impact sur l'efficacité du produit.

4.5 Précautions particulières d'emploi

4.5.1 Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Cette section vise à fournir des informations claires sur la manière de garantir une utilisation sûre du produit chez les animaux. Elle doit inclure des informations sur les contre-indications relatives.

4.5.2 Précautions particulières à prendre par la personne administrant le médicament aux animaux

Les risques liés à la nature du produit, à sa préparation et à son utilisation, ainsi que les risques liés aux caractéristiques particulières de l'utilisateur, doivent être mentionnés ici.

Les éventuelles réactions d'hypersensibilité de l'utilisateur à l'un des excipients ou résidus issus du processus de fabrication doivent être mentionnées.

4.5.3 Autres précautions

Les informations concernant les réactions possibles du produit avec son environnement, par exemple son impact sur l'environnement ou les réactions chimiques du produit avec les meubles ou les tissus, doivent être incluses ici.

Exemples :

Le solvant contenu dans ce produit peut tacher certains matériaux, notamment le cuir, les tissus, les plastiques et les surfaces finies. Laisser sécher la zone d'application avant tout contact avec ces matériaux.

Ce produit est hautement inflammable. Tenir à l'écart de la chaleur, des étincelles, des flammes nues ou de toute autre source d'inflammation. ...ne doit pas pénétrer dans les eaux de surface car il a des effets nocifs sur les organismes aquatiques.

Ne pas laisser les animaux traités nager dans les cours d'eau pendant au moins ... heures/jours après l'administration.

« Les effets à long terme de YY sur la dynamique des populations de bousiers n'ont pas été étudiés. Par conséquent, il est conseillé de ne pas traiter les animaux sur le même pâturage à chaque saison. »

4.6 Effets indésirables

Les effets indésirables décrits pour le(s) principe(s) actif(s) ou leur classe pharmacologique, très rares ou apparaissant tardivement avec des signes cliniques. Ces effets peuvent ne pas avoir été observés avec le produit, mais sont généralement attribués à la classe pharmacologique. Il convient de mentionner qu'il s'agit d'une attribution à la classe.

4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Afin de garantir une utilisation sûre du produit, l'utilisateur doit être informé des recommandations concernant son utilisation chez les femelles gestantes ou allaitantes ou les poules pondeuses.

4.8 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

<Aucune connue.>

<Aucune donnée disponible.>

4.9 Posologie et voie d'administration

<La posologie à administrer pour chaque espèce et la voie d'administration doivent être indiquées.>

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

- Des signes tels que <description> peuvent survenir chez <espèce cible> en cas de dépassement de la dose.

« Ne pas dépasser la dose recommandée ». (Effets qui ne surviennent pas avec un traitement normal). Prévoir des mesures correctives si possible.

4.11 Temps d'attente

<Non applicable.>

<Zéro jour.>

<Viande et abats> <Lait> <Œufs> : {X} <heures> <jours>

<{Degrés-jours}>>

<Non autorisé chez les animaux en lactation produisant du lait destiné à la consommation humaine.>

<Ne pas utiliser chez les animaux gestants, destinés à la production de lait destiné à la consommation humaine dans les {X} mois suivant la mise bas prévue.>

<Utilisation non autorisée chez les poules pondeuses produisant des œufs destinés à la consommation humaine.>

<Ne pas utiliser dans les {X} semaines suivant le début de la ponte.>

5. Propriétés pharmacologiques

Cette section doit commencer par indiquer le groupe thérapeutique, selon le système de classification ATCvet, et le groupe de substances auquel il appartient (code ATCvet).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'activité pharmacodynamique de la ou des substances actives doit être précisée, ainsi que leur mécanisme d'action, sur la base des informations contenues dans le dossier de demande. Des informations sur la résistance doivent également être incluses dans cette section, le cas échéant.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Des informations pertinentes pour l'utilisation proposée du produit doivent être fournies concernant l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion de la substance active chez chacune des espèces cibles.

5.3. Propriétés environnementales

Pour les produits susceptibles de pénétrer directement dans l'environnement, par exemple les médicaments pour les poissons ou via le fumier, des informations générales sur leurs effets environnementaux doivent être fournies. L'impact de la substance active ou des métabolites pertinents excrétés dans l'environnement doit être abordé. Des informations sur la dégradation et les facteurs qui l'influencent (par exemple, la lumière, le pH, la température) ainsi que sur les autres modes de désactivation (par exemple, la liaison à la matière organique) doivent être fournies. Une éventuelle accumulation dans l'environnement doit être prise en compte.

6. Informations pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Une liste des excipients, exprimée qualitativement uniquement, doit être fournie. Tous les excipients présents dans le produit, même en faible quantité, doivent être inclus.

Dans le cas de prémélanges pour aliments médicamenteux, les principaux excipients entre parenthèses doivent être indiqués.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilité, et si cela est approprié pour le produit, un avertissement doit être inclus : « Ne pas mélanger le produit avec d'autres médicaments » (par exemple, pour les préparations parentérales ou les prémélanges pour aliments médicamenteux). Dans les autres cas, la mention standard « Aucune connue » est utilisée.

Si l'incompatibilité n'est pas préoccupante en raison de la forme pharmaceutique du produit, par exemple les formes pharmaceutiques orales solides, la mention utilisée est « Sans objet ».

6.3 Durée de conservation

<Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente>

<Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire>

<Durée de conservation après dilution ou reconstitution selon les instructions>

<Durée de conservation après incorporation dans un aliment sous forme de farine ou de granulés>

<6 mois> <...> <1 an> <18 mois> <2 ans> <30 mois> <3 ans>

6.6 Précautions particulières pour l'élimination des médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets issus de leur utilisation, le cas échéant

Cette section doit inclure les informations nécessaires à l'élimination en toute sécurité des médicaments non utilisés et du matériel utilisé pour l'administration du produit aux animaux. De plus, il convient de mentionner toute restriction relative à l'élimination des déchets provenant des animaux traités.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Indiquer le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, y compris ses numéros de téléphone, de fax et son adresse électronique.

8. Date de révision du texte

À indiquer au moment de l'impression, une fois la modification des informations posologiques approuvée.

ANNEXE V: RESUME GÉNÉRALE DE LA QUALITÉ (RGQ)

Instructions générales

Le modèle de RGQ doit être rempli pour les produits pharmaceutiques vétérinaires contenant des substances actives d'origine synthétique ou semi-synthétique et leurs médicaments vétérinaires (MV) correspondants.

Toutes les sections et tous les champs du modèle RGQ applicables doivent être remplis.

Il est entendu que certaines sections et certains champs peuvent ne pas s'appliquer et doivent être indiqués comme tels par la mention « Non applicable » dans la zone appropriée, accompagnée d'une note explicative. L'utilisation de tableaux pour résumer les informations est encouragée, dans la mesure du possible. Les tableaux inclus dans le modèle peuvent nécessiter d'être développés ou dupliqués (par exemple, pour plusieurs dosages), si nécessaire.

Ces tableaux sont fournis à titre d'exemple pour illustrer la manière de résumer les informations. D'autres approches de synthèse des informations peuvent être utilisées si elles répondent au même objectif.

Veuillez indiquer l'emplacement exact (numéro d'annexe) de tout document joint dans les sections correspondantes du formulaire.

Voir les sections 1.5, 3 et 4 des « Directives relatives à la soumission des documents pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques vétérinaires finis (PVF) : partie qualité » pour obtenir des instructions générales et détaillées sur la manière de remplir ce modèle.

Pour toute question concernant ce formulaire, veuillez contacter l'Autorité Burundaise de Régulation des Produits vétérinaires, des Pesticides et des Aliments (ABREVPA)

(a) Résumé des informations sur le produit :

Dénomination commune du produit pharmaceutique vétérinaire fini (PPVF)	
Dénomination commune internationale de la ou des substances actives (substances actives), y compris leur forme (sel, hydrate, polymorphe)	
Nom et adresse du demandeur	
Numéro de référence du demandeur (si déjà délivré par l'ABREVPA)	

Forme galénique(forme posologique)

Numéro(s) de reference			
Dosage(s)			
Voie d'administration			
Indication(s) proposée(s)			
Période d'attente			
Coordonnées	N o m : T é l é p h o n e : F a x : E-mail :		

(b) Autres informations préliminaires :

Dossiers connexes (par exemple, médicaments vétérinaires contenant la ou les mêmes substances actives soumis à l'ABREVPA par le demandeur) :

Numero de reference (par exemple ABREVPA/VM/0012)	Enregist ré (Oui/No n)	Principe actif, dosage, forme posologique (par exemple, oxytétracycline (sous forme de chlorhydrate) 20 % p/v, solution injectable)	Fabricant de la substance active (avec adresse)

Identifier les références bibliographiques disponibles pour la substance active et le PPV :

Publication(s)	Édition/volume le plus récent(e) dans lequel/ laquelle apparaît la substance active/PPV	Édition/volume le plus récent consulté
----------------	---	---

Statut de la substance active dans la pharmacopée:

Phar.Eur.		
Phar.Britannique .		
Phar.Etats Unis		
Autres		

Statut de la substance active dans la pharmacopée:

Phar.Eur.		
Phar. Britanique .		
Phar.Etats Unis		

Codex vétérinaire Phar. Britanique		
Autres		
Autres textes de référence (par exemple, rapports accessibles au public) :		

--	--	--

STATUT DES BPF POUR LES INDUSTRIES DE FABRICATION DES MV (Réservé à l'usage de l'ABREVPA)
Conformité aux BPF, autorisation de mise sur le marché et certificat du produit pharmaceutique vétérinaire . (Devrait être fourni dans le module 1) <insérer les observations, commentaires, etc. relatifs à l'inspection>
ÉVALUATION DE L'ÉTIQUETAGE ET DES ÉCHANTILLONS (Réservé à l'usage de l'ABREVPA)
Discussion/commentaires sur les aspects qualité :
Informations sur la prescription <insérer les observations, commentaires, etc. relatifs à l'évaluation>
Étiquetage (étiquettes extérieure et intérieure) <insérer les observations, commentaires, etc. relatifs à l'évaluation>
Échantillons (par exemple, MV, dispositif) <insérer les observations, commentaires, etc. relatifs à l'évaluation>

2.3. S. Substance active

Remplir le tableau suivant pour l'option applicable à la soumission des informations sur la substance active :

Nom de la substance active:	
Nom du fabricant de la substance active	

☐	Certificat de conformité à la Pharmacopée européenne (CPE) : - Il s'agit d'un engagement écrit stipulant que le demandeur informera l'ABREVPA en cas de retrait du CPE et reconnaît que ce retrait nécessitera un examen supplémentaire des exigences relatives aux données sur la substance active pour étayer le dossier : O ☐ oui, ☐ non ; - Une copie du CPE le plus récent (avec annexes) et un engagement écrit doivent être fournis dans le module 1. - La déclaration d'accès doit être remplie par le titulaire du CPE au nom du fabricant ou du demandeur du PPV. - Des résumés des informations pertinentes doivent être fournis dans les sections appropriées (par exemple, 3.2.S.1.3, 3.2.S.3.1, 3.2.S.4.1 à 3.2.S.4.4, S.6 et 3.2.S.7 ; voir le guide qualité).
☐	Procédure relative au dossier principal du médicament (DPM) : - Numéro de version (et/ou date) du DPM de la partie ouverte : _____ ; numéro de version (et/ou date) de la partie clôturée : _____ ; - Une copie de la lettre d'accès doit être fournie dans le module 1 ; - Des résumés des informations pertinentes de la partie ouverte doivent être fournis dans les sections appropriées ; voir la section 3.2.S de la ligne directrice sur la qualité.

☐	Informations complètes dans la DP : Des résumés des informations complètes doivent être fournis dans les sections appropriées ; voir la section 3.2.S de la ligne directrice sur la qualité.
--------------------------	---

2.3. S.1 Informations générales

2.3.S.1.1 Nomenclature

(a) Dénomination commune internationale (DCI):

(b) Nom de la pharmacopée, le cas échéant :

(c) Nom(s) chimique(s) :

(d) Code de l'entreprise ou du laboratoire :

(e) Autre(s) dénomination(s) commune(s) (par exemple, nom national, USAN, BAN) :

(f) Numéro d'enregistrement du CAS (Chemical Abstracts Service) () :

2.3.S.1.2 Structure

(a) Formule développée, y compris la stéréochimie relative et absolue :

(b) Formule moléculaire :

(c) Masse moléculaire relative :

2.3.S.1.3 Propriétés générales

(a) Description physique (par exemple, aspect, couleur, état physique) :

(b) Solubilités : Dans les solvants courants :

(c) Profil quantitatif de solubilité en phase aqueuse (pH)

Milieu (p. ex., plages de pH physiologiques chez l'animal(s) cible(s))	Solubilité (mg/ml)

(a) (d) Forme physique (par exemple, formes polymorphes, solvates et hydrates) :

(b) Forme polymorphe :

(c) Solvates :

(d) Hydrates :

(e) Autre :

Propriété	
pH	
Pk	
Coefficients de partage	



Points de fusion/d'ébullition	
-------------------------------	--

Pouvoir rotatoire spécifique (préciser le solvant)	
Indice de réfraction (liquides)	
Hygroscopicité	
Maxima d'absorption UV/Absorptivité molaire	
Autre	

2.3. S.2 Fabrication

2.3.S.2.1 Fabricant(s)

(a) Nom, adresse et responsabilité (par exemple, fabrication, emballage, étiquetage, tests et stockage) de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site ou installation de production envisagé(e) impliqué(e) dans ces activités :

Nom et adresse (y compris le(s) bloc(s)/unité(s))	Responsabilité	Numéro de dossier principal/CPE de la substance active (le cas échéant)

(b) Autorisation de fabrication pour la production de la ou des substances actives et, le cas échéant, certificat de conformité aux BPF (les informations BPF doivent être fournies dans le module 1) :

2.3. S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé

- (a) Schéma du ou des procédés de synthèse :
- (b) Brève description du ou des procédés de fabrication :
- (c) Procédés alternatifs et explication de leur utilisation :
- (d) Étapes de retraitement et justification

2.3.S.2.3 Contrôle des matières premières

(a) Résumé de la qualité et des contrôles des matières premières utilisées dans la fabrication de la substance active :

Étape/matériel de départ	Essai(s)/méthode(s)	Critères d'acceptation

(b) Nom et adresse du site de fabrication du ou des fabricants de matières premières :

(c) Lorsque la ou les substances actives, les matières premières et les réactifs utilisés pour leur fabrication ne présentent aucun risque de transmission d'agents responsables d'encéphalopathies spongiformes animales, Une lettre d'attestation confirmant ceci peut être trouvée dans :

2.3.S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires de la substance active

Résumé des contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les intermédiaires :

Étape/matériaux	Test(s)/méthode(s)	Critères d'acceptation

2.3. S.2.5 Validation et/ou évaluation des procédés

Description des études de validation et/ou d'évaluation des procédés (par exemple, pour le traitement aseptique et la stérilisation) :

2.3. S.2.6 Développement du procédé de fabrication

Description et analyse des modifications significatives apportées au procédé de fabrication et/ou au site de fabrication de la substance active utilisée pour la production de lots de biodisponibilité comparative ou de dérogation à l'obligation de biodisponibilité, de stabilité, de mise à l'échelle, de lots pilotes et, si disponible, de lots de production :

2.3. S.3 Caractérisation

2.3. S.3.1 Élucidation de la structure et autres caractéristiques

- Liste des études réalisées (par exemple, IR, UV, RMN, SM, analyse élémentaire) et conclusion de ces études (par exemple, si les résultats corroborent la structure proposée) :

- b. Analyse du potentiel d'isomérisation et identification de la stéréochimie (par exemple, isomérisation géométrique, nombre de centres chiraux et configurations) du ou des lots de substance active utilisés dans les études de biodisponibilité comparative ou de dérogation à l'obligation de biodisponibilité :
- c. Résumé des études réalisées pour identifier les formes polymorphes potentielles (y compris les solvates) :
- d. Résumé Études réalisées pour identifier la distribution granulométrique de la substance active :
- e. Autres caractéristiques :

2.3.S.3.2 Impuretés

(a) Identification des impuretés potentielles et réelles résultant de la synthèse, de la fabrication et/ou de la dégradation :

(i) Liste des impuretés liées à la substance active (par exemple, matières premières, sous-produits, intermédiaires, impuretés chirales, produits de dégradation), y compris le nom chimique, la structure et l'origine :

Impureté liée à la substance active (nom chimique ou descripteur)	Structure	Origine

(ii) Liste des impuretés liées au procédé (par exemple, solvants résiduels, réactifs), y compris les noms des composés et l'étape de synthèse :

Impureté liée au procédé (nom du composé)	Étape utilisée dans la synthèse

(b) Base de définition des critères d'acceptation des impuretés :

(i) Dose journalière maximale (c'est-à-dire la quantité de substance active administrée par jour) pour la substance active, conformément aux seuils de déclaration/d'identification/de qualification de l'ICH pour les impuretés liées à la substance active et aux limites de concentration (ppm) pour les impuretés liées au procédé (par exemple, les solvants résiduels) :

Dose journalière maximale de la substance active :	<x mg/jour>	
Test	Paramètre	ICH seuil ou limite de concentration
Impuretés liées à la substance active	Seuil de déclaration	
	Seuil d'identification	
	Seuil de qualification	
Impuretés liées au procédé	<solvant 1>	
	<solvant 2>, etc.	

(ii) Données sur les impuretés observées pour les lots concernés (par exemple, biodisponibilité comparative ou biowaiver, lots de stabilité) :

Impureté (liée à la substance active et au procédé)	Critères d'acceptation	Résultats (inclure le numéro de lot* et l'utilisation**)		

* inclure la concentration, si les niveaux d'impuretés présents dans le PPV sont indiqués (par exemple, pour des études comparatives)

** par exemple, études comparatives de biodisponibilité ou de biowaiver, stabilité

(iii) Justification des critères d'acceptation proposés pour les impuretés :

2.3. S.4 Contrôle de la substance active

2.3. S.4.1 Spécifications

(a) Spécifications de la substance active du fabricant du médicament vétérinaire :

Norme (par exemple, Ph.Inter., Phar.Eur., Phar.Britannique , Phar.Etats Unis, Interne)		
Numéro de référence et version de la spécification		
Test	Critères d'acceptation	Procédure Analytique (Type/Source/Version)
Description		
Identification		
Impuretés		
Essai		
etc.		

2.3. S.4.2 Procédures analytiques

Résumé des procédures analytiques (par exemple, paramètres clés de la méthode, conditions des procédures analytiques, tests d'adéquation du système) :

Voir l'annexe I du module 3 pour les résumés des procédures analytiques et les informations de validation.

2.3. S.4.3 Validation des procédures analytiques

Résumé des informations de validation (par exemple, paramètres et résultats de validation) :

Voir l'annexe I du module 3 pour les résumés des procédures analytiques et les informations de validation.

2.3.S.4.4 Analyses des lots

(a) Description des lots :

Numéro de lot	Taille du lot	Date et site de production	Utilisation (par exemple, biodisponibilité comparative ou biowaiver, stabilité)

(b) Résumé des résultats d'analyse des lots du fabricant de médicaments vétérinaires pour les lots concernés (par exemple, biodisponibilité comparative ou dispense de biodisponibilité, stabilité) :

Test	Critères d'acceptation	Résultats		
		<lot x>	<lot y>	etc.
Description				
Identification				
Impuretés				
Essai				
etc.				

Résumé des procédures analytiques et informations de validation pour les procédures non résumées précédemment aux sections 2.3.S.4.2 et 2.3.S.4.3 (par exemple, les procédures analytiques historiques) :

2.3. S.4.5 Justification de la spécification

Justification de la spécification de la substance active (par exemple, évolution des tests, des procédures analytiques et des critères d'acceptation, différences par rapport aux normes officinales officiellement reconnues) :

2.3. S.5.1 Étalons ou matériaux de référence

(a) Source (y compris le numéro de lot) des étalons ou matériaux de référence primaires (par exemple, Phar. Eur., Phar Britanique, interne) :

(b) Caractérisation et évaluation des étalons ou matériaux de référence primaires non officiels (par exemple, ne provenant pas d'une pharmacopée officiellement reconnue) (par exemple, élucidation de la structure, certificat d'analyse) :

(c) Description des contrôles de procédé de l'étalon de référence secondaire (certificat d'analyse comparatif et spectres IR par rapport à l'étalon primaire) :

2.3. S.6 Système de fermeture du contenant

(a) Description du ou des systèmes de fermeture du contenant utilisés pour l'expédition et le stockage de la substance active (y compris l'identité des matériaux de construction de chaque composant de l'emballage primaire et un bref résumé des spécifications) :

Composant d'emballage	Matière de fabrication	Spécifications (liste des paramètres, par exemple, identification (IR))

(b) Autres informations sur le(s) système(s) de fermeture du récipient (par exemple, études d'adéquation) :

2.3.S.7 Stabilité

2.3.S.7.1 Stabilité : Résumé et conclusions

(a) Résumé des essais de contrainte (par exemple, chaleur, humidité, oxydation, photolyse, acido-basique) et résultats :

État de stress	Traitement	Résultats (par exemple, y compris une discussion sur l'observation ou non d'un bilan massique)
Chaleur		
Humidité		
Oxydation		
Photolyse		
Acide		
Base		
Autre		

(b) Résumé des paramètres des tests accélérés et à long terme (par exemple, études menées) :

Conditions de stockage (°C, % RH)	Numéro de lot	Taille du lot	Système de fermeture du conteneur	Intervalles de tests terminés (et proposés)

Résumé des résultats de stabilité observés lors des études accélérées et à long terme mentionnées ci-dessus :

Test	Résultats
Description	
Humidité	
Impuretés	

99

Essai	
etc.	

(b) Déclaration de stockage proposée et période de nouveau test (ou durée de conservation, selon le cas) :

système de fermeture du Récipient	Declaration de Stockage	Période de re-essai *

2.3. S.7.3 Données de stabilité

Consulter la ligne directrice VICH GL3 sur les exigences de stabilité pour les essais de nouvelles substances médicamenteuses vétérinaires.

2.3. P PRODUIT VÉTÉRINAIRE (PV)

2.3. P MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE (MV)

2.3. P.1 Description et composition du MV

(a) Description du MV :

(b) Composition du MV :

(i) Composition, c'est-à-dire la liste de tous les composants du MV et leurs quantités, exprimées en unités et en pourcentage (y compris les composants individuels des mélanges préparés en interne (p. ex., enrobages) et les excédents, le cas échéant) :

Composant et norme de qualité (et le degré, si applicable)	Fonction	Concentration (étiquette réclamer)					
		Quant. par	%	Quant. par	%	Quantité par unité	%

		unité		unité			
<complet avec approprié titre par exemple comprimé, Contenu de capsule, Poudre pour injection>							
Total 1							
<complet avec approprié titre par exemple Pelliculage >							
Total 2							
Total							

(i) Composition de tous les composants achetés sous forme de mélanges (par exemple, colorants, revêtements, enveloppes de capsules, encres d'impression) :

Description du ou des diluants de reconstitution fournis, si applicable :

Type de système de fermeture du récipient utilisé pour le PPV et le diluant de reconstitution qui l'accompagne, si applicable :

2.3. P.2 Développement pharmaceutique

2.3. P.2.1 Composants du médicament vétérinaire (MV)

2.3. P.2.1.1 Principe actif

(a) Discussion sur :

(i) Compatibilité du ou des principes actifs avec les excipients listés en 2.3.P.1 ;

(ii) Principales caractéristiques physicochimiques (par exemple, teneur en eau, solubilité, granulométrie, forme polymorphe ou solide) du ou des principes actifs susceptibles d'influencer les performances du MV :

(iii) Pour les associations à dose fixe, compatibilité des principes actifs entre eux :

2.3.P.2.1.2 Excipients

(a) Discussion sur le choix des excipients listés en 2.3.P.1 (par exemple, leurs concentrations, leurs caractéristiques susceptibles d'influencer les performances du MV) :

2.3. P.2.2 Produit pharmaceutique vétérinaire

2.3. P.2.2.1 Développement de la formulation

(a) Résumé décrivant le développement du médicament vétérinaire (par exemple, voie d'administration, utilisation, optimisation des paramètres du procédé et de la formulation, etc.) :

(b) Informations sur les lots primaires, y compris la biodisponibilité comparative ou la dispense de biodisponibilité, la stabilité et la commercialisation :

(i) Résumé des numéros de lots :

Numéro(s) de lot des produits de protection vétérinaire utilisés dans :			
les études de bioéquivalence ou de biodispense.			
Études de profil de dissolution.			
Études de stabilité (lots primaires).			
<			
Études de stabilité (lots de production).			
Études de validation (lots primaires), si disponibles.			



Études de validation (au moins les trois premiers lots de production consécutive). ou code(s)/version(s) du ou des protocoles de validation du procédé.			

(ii) Résumé des formulations et discussion des différences éventuelles :

Composant et norme de qualité (par exemple Phar.Britannique, Phar.Euro., en interne)	Lots pertinents					
	Stabilité		Validation du processus		Commercial (2.3.P.1)	
	<Numéros de lots et tailles>		<Numéros de lots et tailles>		<Numéros de lots et tailles>	
	Quantité théorique par Lot	%	Quantité théorique par lot	%	Quantité théorique par lot	%
Total 1						
Total 2						
Total						

(c) Description des lots utilisés dans les études comparatives in vitro (par exemple, dissolution) et dans les études in vivo (par exemple, biodisponibilité comparative ou dispense de biodisponibilité), y compris le dosage, le numéro de lot, le type d'étude et la référence aux données (volume, page) :

(d) Synthèse des résultats des études comparatives in vitro (par exemple, dissolution) :

(e) Synthèse de toute information relative aux études de corrélation in vitro-in vivo (IVIVC) (avec référence croisée aux études du module 5) :

(f) Pour les comprimés sécables, fournir la justification de la notation :

2.3. P.2.2.2 Excédents

Justification des excédents dans la ou les formulations décrites au point 2.3.P.1 :

2.3. P.2.2.3 Propriétés physicochimiques et biologiques

Analyse des paramètres pertinents pour la performance du PPV (p. ex. : pH, force ionique, dissolution, granulométrie, polymorphisme, propriétés rhéologiques) :

2.3. P.2.3 Développement du procédé de fabrication

(a) Discussion du développement du procédé de fabrication du médicament vétérinaire (p. ex., optimisation du procédé, choix de la méthode de stérilisation) :

(b) Discussion des différences entre le(s) procédé(s) de fabrication des lots utilisés dans les études comparatives de biodisponibilité ou de dispense de biodisponibilité et le procédé décrit au point 2.3.P.3.3 :

2.3. P.2.4 Système de fermeture du contenant

(a) Discussion de l'adéquation du système de fermeture du contenant (décrit au point 2.3.P.7) utilisé pour le stockage, le transport (expédition) et l'utilisation du médicament vétérinaire (p. ex., choix des matières, protection contre l'humidité et la lumière, compatibilité des matières avec le médicament vétérinaire) :

(b) Pour un dispositif accompagnant un récipient multidose, un résumé des résultats de l'étude démontrant la reproductibilité du dispositif (p. ex., délivrance constante de la dose prévue) Volume)

2.3. P.2.5 Caractéristiques microbiologiques

Analyse des caractéristiques microbiologiques du médicament vétérinaire (par exemple, études d'efficacité des conservateurs) :

2.3. P.2.6 Compatibilité

Analyse de la compatibilité du médicament vétérinaire (par exemple, avec les diluants de reconstitution ou les dispositifs de dosage, les médicaments vétérinaires co-administrés) :

2.3. P.3 Fabrication

2.3.P.3.1 Fabricant(s)

Nom, adresse et responsabilité (par exemple, fabrication, conditionnement, étiquetage et tests) de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site de production ou installation proposé impliqué dans la fabrication et les tests :

Nom et adresse (inclure bloc(s)/unité(s))	Responsabilité

2.3.P.3.2 Formule de lot

Liste de tous les composants du PPV à utiliser dans le processus de fabrication et leurs quantités par lot (y compris les composants individuels des mélanges préparés en interne (par exemple, les revêtements) et les excédents, si applicable) :

Dosage (conforme aux informations fournies sur l'étiquette)			
Document de production principal Numéro de référence et/ou version			
Taille(s) de lot commercial proposée(s) (par exemple, nombre d'unités posologiques)			

Composant et norme de qualité	Quantité par unité de dosage (par exemple, mg/ml)	Quantité par lot (par exemple kg/lot)	Fonction des substances actives
<Compléter avec le titre approprié, par exemple : Comprimé central, Contenu de la gélule, Poudre pour injection>			
Sous-total 1			
< compléter avec un titre approprié, par exemple Pelliculage >			
Sous-total 2			
Total			

2.3.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé

(a) Schéma du procédé de fabrication :

(b) Description narrative du procédé de fabrication, incluant le type d'équipement et sa capacité de production, ainsi que les paramètres du procédé :

(c) Justification du retraitement des matériaux, le cas échéant :

2.3.P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires

(a) Synthèse des contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les intermédiaires isolés :

Étapes critiques : Les essais et les critères d'acceptation (avec justification, incluant des données expérimentales) effectués aux étapes critiques identifiées au point 3.2.S.2.2 du procédé de fabrication afin de garantir la maîtrise du procédé doivent être fournis.

Intermédiaires : Des informations sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés au cours du procédé doivent être fournies.

Les étapes critiques doivent être identifiées. Il peut s'agir, entre autres, d'étapes d'élimination ou d'introduction d'impuretés importantes, d'étapes introduisant un élément structural moléculaire essentiel tel qu'un centre chiral ou entraînant une transformation chimique majeure, ou encore d'étapes ayant un impact sur les propriétés à l'état solide et l'homogénéité de la substance active, susceptibles d'être pertinentes pour une utilisation dans des formes posologiques solides.

Les spécifications des intermédiaires isolés doivent être fournies et inclure des tests et des critères d'acceptation pour l'identité, la pureté et le dosage, le cas échéant.

Étape (par exemple granulation, compression, enrobage, stérilisation)	Contrôles

2.3. P.3.5 Validation et/ou évaluation des procédés

Il est attendu que les procédés de fabrication de tous les principes actifs (PA) soient correctement contrôlés. Si le PA est préparé dans des conditions stériles, une description complète des méthodes de traitement aseptique et/ou de stérilisation doit être fournie. Les contrôles utilisés pour maintenir la stérilité du PA pendant le stockage et le transport doivent également être fournis. Les procédés alternatifs doivent être justifiés et décrits.

Les études de validation et/ou d'évaluation des procédés pour le traitement aseptique et la stérilisation doivent être incluses.

Résumé des études de validation et/ou d'évaluation des procédés réalisées (y compris les revues de qualité du produit, le cas échéant) et/ou résumé du protocole de validation des procédés proposé pour les étapes critiques ou les essais critiques utilisés dans le procédé de fabrication (par exemple, numéro de protocole, paramètres et résultats) :

2.3. P.4 Contrôle des excipients

2.3.P.4.1 Spécifications

Résumé des spécifications des excipients officiellement reconnus, incluant des tests supplémentaires non inclus dans la ou les monographies officielles :

2.3.P.4.2 Procédures analytiques

Résumé des procédures analytiques pour les tests supplémentaires :

2.3.P.4.3 Validation des procédures analytiques

Résumé des informations de validation des procédures analytiques pour les tests supplémentaires (le cas échéant) :

2.3.P.4.4 Justification des spécifications

Justification des spécifications (par exemple, évolution des tests, des procédures analytiques et des critères d'acceptation, exclusion de certains tests, différences par rapport aux normes officielles) :

2.3.P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale

a) Pour les médicaments vétérinaires utilisant des excipients sans risque de transmission d'agents d'origine animale
Encéphalopathies spongiformes : une lettre d'attestation confirmant cette conformité peut être trouvée dans :

(b) Les CPE démontrant la conformité aux exigences EST peuvent être trouvés dans

2.3.P.4.6 Analyse des lots d'excipients

Résumé des analyses des lots pour chaque excipient

2.3.P.5 Nouveaux excipients

Pour les excipients non décrits dans une pharmacopée, les spécifications et les tests de routine doivent être résumés. Lorsque l'excipient est utilisé pour la première fois dans un médicament, des données complètes doivent être fournies dans le module 3 du guide qualité concernant la nomenclature, la description, la fabrication, le contrôle qualité pendant la fabrication, etc. (comme pour une substance active).

2.3.P.6 Contrôle des médicaments vétérinaires (MV)

2.3.P.6.1 Spécification(s)

Spécification(s) des MV :

Norme (par exemple, Phar britannique, Phar. Eur., interne)			
Numéro de référence et version de la spécification			
Test	Critères d'acceptation (version)	Critères d'acceptation (durée de conservation)	Procédure analytique (type/source/version) n)
Description			
Identification			
Impuretés			
Essai			
etc.			

2.3. P.6.2 Procédures analytiques

Résumé des procédures analytiques (par exemple, paramètres clés de la méthode, conditions, tests d'adéquation du système) :

Voir l'annexe I du module 3 pour les résumés des procédures analytiques et les informations de validation.

2.3. P.6.3 Validations des procédures analytiques

Résumé des informations de validation (par exemple, paramètres et résultats de validation) :

Voir l'annexe I du module 3 pour les résumés des procédures analytiques et les informations de validation.

2.3. P.6.4 Analyses des lots

(a) Description des lots:

Dosage et numéro de lot	Taille du lot	Date et site de production	Utilisation (par exemple, biodisponibilité comparative ou dispense de biodisponibilité, stabilité)

(b)Résumé des résultats d'analyse des lots pour les lots concernés (par exemple, biodisponibilité comparative ou dispense de biodisponibilité, stabilité) :

Test	Critères d'acceptation	Résultats		
		<lot x>	<lot y>	etc.
Description				
Identification				
Impuretés				
Essai				
etc.				

Résumé des procédures analytiques et informations de validation pour les procédures non résumées précédemment aux sections 2.3.P.6.2 et 2.3.P.6.3 (par exemple, les procédures analytiques historiques) :

2.3. P.6.5 Caractérisation des impuretés

(a) Identification des impuretés potentielles et réelles :

Produit de dégradation (nom chimique ou descripteur)	Structure	Origine

Impureté liée au procédé (nom du composé)	Étape utilisée dans le procédé de fabrication du PPV

(b) Base de définition des critères d'acceptation des impuretés :

(i) Dose journalière maximale (c'est-à-dire la quantité de substance active administrée par jour) pour la substance active, correspondant aux seuils de déclaration/d'identification/de qualification VICH des produits de dégradation dans le PPV et aux limites de concentration (ppm) pour les impuretés liées au procédé (par exemple, les solvants résiduels) :

Dose journalière maximale de la substance active :	<x mg/jour>	
Test	Paramètre	Seuil ou limite de concentration VICH
Produit de dégradation	Seuil de déclaration	
	Seuil d'identification	
	Seuil de qualification	

Impureté liée au processus	<solvant 1>	
	<solvant 2>, etc.	

(ii) Données sur les impuretés observées pour les lots concernés (par exemple, biodisponibilité comparative ou dispense de biodisponibilité) :

Impureté (liée au produit et au procédé de dégradation)	Critères d'acceptation	Résultats		
		<Numero de lot, dosage, utilisation>		

(iii) Justification des critères d'acceptation proposés pour les impuretés :

2.3. P.6.6 Justification de la ou des spécifications

Justification de la ou des spécifications du PPV (par exemple, évolution des tests, des procédures analytiques et des critères d'acceptation, différences par rapport aux normes officinales officiellement reconnues) :

2.3. P.7 Étalons ou matériaux de référence

(a) Source (y compris le numéro de lot) des étalons ou matériaux de référence primaires (par exemple, Phar Britanique, interne) non abordée au point 3.S.1.5

(b) Caractérisation et évaluation des étalons ou matériaux de référence primaires non officiels (par exemple, ne provenant pas d'une pharmacopée officiellement reconnue) (par exemple, élucidation de la structure, certificat d'analyse) non abordés au point 3.S.1.5 :

(c) Description des contrôles de procédé de l'étalon de référence secondaire (certificat d'analyse comparatif et spectres IR par rapport à l'étalon primaire) non abordés au point 3.S.1.5 :

2.3. P.8 Système de fermeture du contenant

(a) Description des systèmes de fermeture du contenant, y compris le nombre d'unités ou la taille de remplissage, la taille ou le volume du contenant :

Description (y compris matériaux de construction)	Nombre d'unités ou taille de remplissage	Taille du Récipient

Résumé de caractéristiques de chaque primaire et fonctionnel secondaire (par exemple composants d'emballage (sachets en aluminium) :

Composants d'emballage	Caractéristiques (liste paramètres par exemple identification (IR))
PEHD bouteille	
PP bouchon	
Revêtements scellés par induction	

Cloque films (PVC, etc.)	
support en feuille d'aluminium	
etc.	

Autre information sur le système de fermeture du récipient:

2.3. P.9 Stabilité

2.3. P.9.1 Résumé et conclusions sur la stabilité

(a) Résumé des tests au stress et résultats (par exemple études de photostabilité, études cycliques, études de gel-dégel) :

(b) Résumé des paramètres des essais accélérés et à long terme (ex. études réalisées) ::

Conditions de stockage (°C, % HR)	Concentration et numéro de lot	Taille de Lot	Système de fermeture du conteneur	Complété (et proposés) les intervalles de test

Résumé des résultats de stabilité observés pour les études accélérées et à long terme mentionnées ci-dessus:

Test	Résultats
Description	
Humidité	

Impuretés	
Essai	
etc.	

(e) Résumé des études de stabilité en cours d'utilisation

Conditions de stockage (°C, % HR)	Numéro de lot	Taille de Lot	système de fermeture du conteneur	Complété (et proposé) les intervalles de test

Résumé des résultats de stabilité en conditions d'utilisation observés lors des études de stabilité mentionnées ci-dessus :

Test	Résultats
Description	
Humidité	
Impuretés	
Essai	
etc.	

Déclaration relative aux conditions de stockage et à la durée de conservation proposées (conditions de stockage pendant l'utilisation et durée d'utilisation, le cas échéant) :

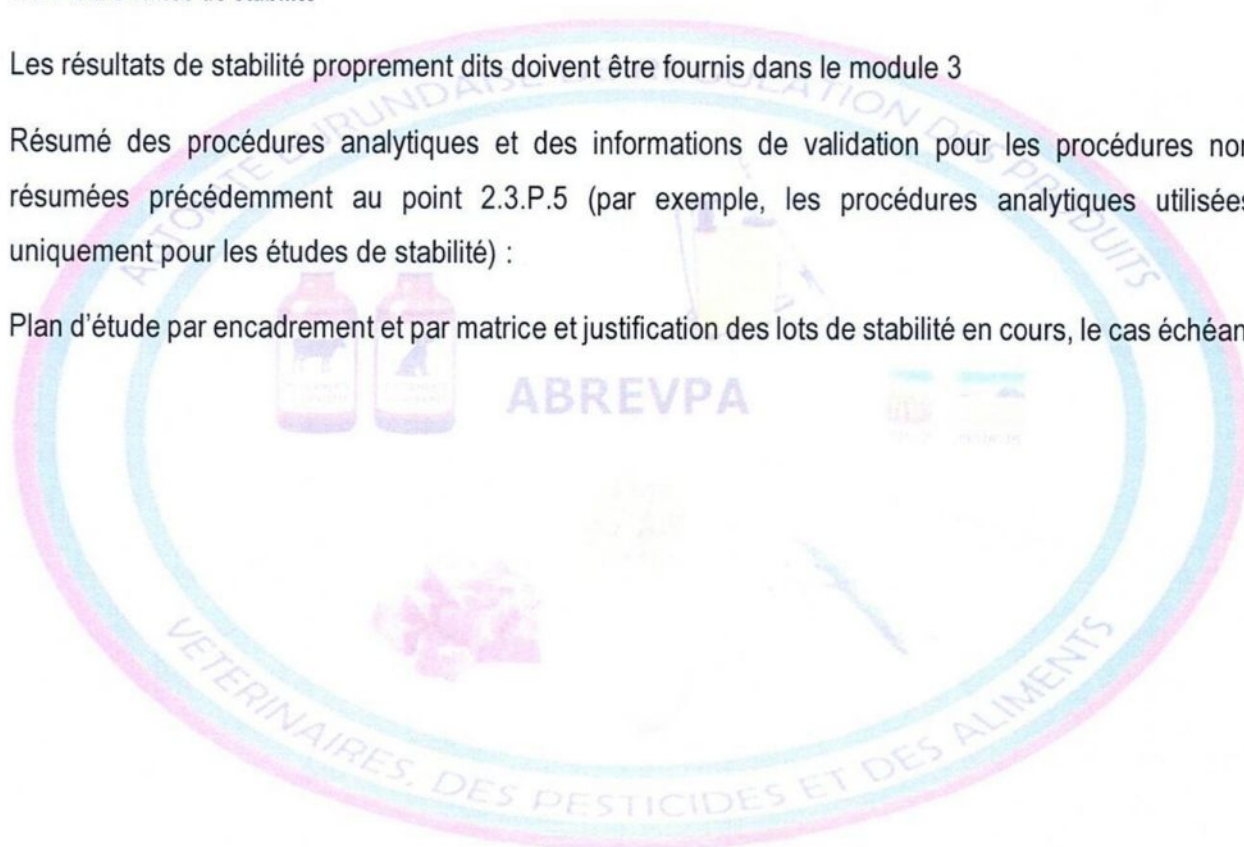
système de fermeture du Récipient	déclaration de stockage	Durée de conservation

2.3. P.9.2 Données de stabilité

Les résultats de stabilité proprement dits doivent être fournis dans le module 3

Résumé des procédures analytiques et des informations de validation pour les procédures non résumées précédemment au point 2.3.P.5 (par exemple, les procédures analytiques utilisées uniquement pour les études de stabilité) :

Plan d'étude par encadrement et par matrice et justification des lots de stabilité en cours, le cas échéant



ANNEXE VI: EXIGENCES RELATIVES À L'EXAMEN DE LA QUALITÉ DES PRODUITS POUR CEUX JUGES MULTISOURCES ÉTABLIS

Pour un produit générique établi, un examen de la qualité des produits peut satisfaire aux exigences des sections 3.2.P.2.2.1 (a), 3.2.P.2.3 (a) et 3.2.P.3.5 des DP et RGQ-DP.

Un examen de la qualité des produits doit être soumis afin de vérifier la constance de la qualité du PPV et de son procédé de fabrication.

Les lots rejetés ne doivent pas être inclus dans l'analyse, mais doivent être déclarés séparément, avec les rapports d'enquête sur les défaillances, comme indiqué ci-dessous.

Les examens doivent porter sur au moins 10 lots consécutifs fabriqués au cours des 12 derniers mois ou, lorsque 10 lots n'ont pas été fabriqués au cours des 12 derniers mois, sur au moins 25 lots consécutifs fabriqués au cours des 36 derniers mois et doivent inclure au moins :

1. Un examen des composants d'emballage primaires utilisés dans le PPV, en particulier ceux provenant de nouvelles sources ;
2. Une analyse complète et statistique des résultats du contrôle qualité et des contrôles en cours de fabrication ;
3. Un examen de tous les lots non conformes aux spécifications établies ;
4. Un examen de tous les écarts critiques ou non-conformités et des investigations associées ;
5. Un examen de toutes les modifications apportées aux procédés ou aux méthodes d'analyse ;
6. Un examen des résultats du programme de surveillance de la stabilité ;
7. Un examen de tous les retours, réclamations et rappels liés à la qualité, y compris les médicaments destinés à l'exportation ;
8. Un examen de l'adéquation des mesures correctives précédentes ;
9. Une liste des procédures d'analyse et de fabrication validées et de leurs dates de revalidation.

Remarques

Les examens doivent inclure les données de tous les lots fabriqués pendant la période d'examen.

Les données doivent être présentées sous forme du tableau ou de graphique (c'est-à-dire de diagrammes ou de graphiques), le cas échéant.

