



Département Enregistrement

Votre lettre du:
Votre référence:

Circulaire n°439

**Aux titulaires d'une
autorisation de mise sur le
marché de médicaments à
usage humain**

Notre référence: DGM/JVC/AL
Date: 15/12/2004

Annexe(s): 1

Téléphone : 02/227.55.00

Fax : 02/227.55.55

**Objet: Bon usage des formulaires d'autorisation de mise sur le marché des
médicaments à usage humain.**

Cher confrère, Madame, Monsieur,

Nous sommes régulièrement confrontés à un certain manque de précision lorsqu'il s'agit de **compléter correctement** les formulaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

De plus, nos services sont souvent interrogés sur **le nombre de formulaires d'autorisation** de mise sur le marché requis lors de l'enregistrement d'un médicament existant sous différentes présentations (voir plus bas).

Les instructions suivantes visent à clarifier et à uniformiser la situation aussi bien dans l'intérêt des demandeurs que dans l'intérêt des personnes qui traitent les demandes.

Nous vous saurions gré de veiller dès le 4 janvier 2005 au respect strict des lignes directrices de cette circulaire n°439 :

- lors de l'introduction de toute nouvelle demande d'enregistrement
- dans le cadre de toute modification d'un enregistrement existant ayant une influence sur le formulaire d'autorisation de mise sur le marché



- sur demande expresse de la *Direction générale : Médicaments* (DGM) après constatation d'anomalies lors des contrôles administratifs d'échantillons.

La régularisation des formulaires d'autorisation de mise sur le marché existants n'est donc possible que dans ces deux derniers cas (le formulaire d'autorisation de mise sur le marché sera adapté uniquement sur base des nouvelles données introduites).

Les termes standards doivent uniquement être implémentés lors d'un nouvel enregistrement ou lors d'une variation ayant une influence sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

I. NOMBRE DE FORMULAIRES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS

1. La **règle générale** est la suivante : un formulaire d'autorisation de mise sur le marché est requis pour chaque médicament :

- possédant une composition **qualitative** et **quantitative** déterminée
- présenté sous une même **forme pharmaceutique**
- dans un **conditionnement** donné
- avec un **titulaire d'autorisation** déterminé.

La **composition quantitative** est définie comme suit :

- préparations à usage unique :
 - entièrement utilisées :
composition définie comme étant la dose utilisée ou administrée en une fois
 - partiellement utilisées* (c.-à-d. que la fraction non utilisée est jetée) :
composition définie comme étant la concentration par unité de volume (/ml), unité de poids (/g).
- préparations à usage multiple*:
composition définie comme étant la concentration par unité de volume (/ml), unité de poids (/g).

*

- critère pour les poudres pour reconstitution : concentration après reconstitution (ex : poudre pour sirop : concentration telle qu'elle se présente dans le sirop)
- critère pour les produits concentrés : concentration avant dilution

(ex : poudres pour concentrats : concentration telle qu'elle se présente dans le concentrat, sans tenir compte d'une dilution ultérieure en vue de la perfusion).



2. Cependant, les cas suivants peuvent être mentionnés sur **un seul et même formulaire d'autorisation** de mise sur le marché de médicaments en tenant compte des conditions suivantes :

- **la distinction** doit apparaître clairement sur le formulaire et
- les médicaments doivent posséder la même **composition qualitative et quantitative**, ainsi que les mêmes **durées de validité** et les mêmes **conditions de conservation**.

- **Conditionnements** primaires, secondaires, tertiaires** constitués de matériaux ayant une composition identique***, qui ne diffèrent que par la taille du conditionnement et/ou la dimension du récipient, par son système de fermeture et/ou par le système d'administration
=> **un formulaire d'autorisation** de mise sur le marché.

**

les fermetures et dispositifs d'administration pouvant entrer en contact avec le produit fini avant l'administration (exemples : bouchon du flacon, verre d'une pipette compte-goutte à usage nasal, etc.) sont considérés comme appartenant à l'emballage primaire.

Par conditionnement secondaire, tertiaire, il ne faut pas comprendre l'emballage extérieur spécifique (par exemple une boîte en carton), mais bien l'emballage qui entoure complètement ou partiellement le conditionnement primaire (ex : un 2^{ème} sac qui se trouve autour d'un 1^{er} sac dans le cas des solutions pour perfusion intraveineuse, etc.).

Ceci signifie que le ou les composants doivent appartenir à la même famille (ex : HPDE), mais leur type peut différer (exemples : poids moléculaire, épaisseur, couleur, ...) pour autant que cela n'ait aucun effet sur les propriétés chimiques, physiques et microbiologiques du médicament.

- ex :
- différentes couleurs du verre qui protègent le médicament contre la lumière doivent être mentionnées sur des formulaires d'autorisation de mise sur le marché différents.
 - des plaquettes thermoformées Alu/Alu et PVC/Alu n'ont pas une composition identique et figureront dès lors sur des formulaires d'autorisation de mise sur le marché différents.



- **taille du conditionnement:**
ex : différents nombres de comprimés, d'ampoules, de sachets, etc ...

- **dimension du récipient, son système de fermeture et/ou le dispositif d'administration :**
ex : des flacons en verre de 100 ml, 200 ml,... contenant du sirop destiné à un usage oral répété

Exceptions:

(1) préparations à usage unique entièrement utilisées

(2) préparations parentérales (préparations stériles administrées par injection, perfusion ou implant)

=>un formulaire d'autorisation de mise sur le marché par volume différent ou par poids différent.

- Les **gaz (médicaux)** ont un caractère inerte vis-à-vis du matériau de leur conditionnement

=> un formulaire d'autorisation de mise sur le marché pour différents matériaux de conditionnement.

- Des **fabricants** différents ou, dans le cas de **médicaments à composants purement chimiques******, des **méthodes de production** différentes du produit fini, mais uniquement si chaque produit fini possède les mêmes spécifications et montre le même comportement en matière de stabilité

=> un formulaire d'autorisation de mise sur le marché.

Ajout de dispositifs de mesure ou d'administration, d'adaptateurs, de dispositifs médicaux, ou, dans le cas de fermetures et de systèmes de raccord différents, pour

Ne sont pas concernés : les vaccins, toxines, sera, allergènes, dérivés du sang humain ou du plasma humain et les produits issus de la biotechnologie.



autant qu'aucun contact ne soit possible entre ces dispositifs et le produit fini avant l'administration et pour autant que la voie d'administration ne soit pas différente

=> **un formulaire d'autorisation** de mise sur le marché

ex : des couleurs différentes de fermetures flip-off, des étuis à aiguille constitués de différents types de plastiques, des seringues préremplies avec et sans aiguille, etc.

Remarque :

lors d'une demande de présentation supplémentaire (voir plus haut), introduite conformément au Règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission du 3 juin 2003 et considérée comme « modification d'importance mineure » ou « d'importance majeure » d'un médicament déjà enregistré mais pour laquelle un formulaire d'autorisation de mise sur le marché distinct est requis, seule la redevance de la modification correspondante sera demandée (et non pas la redevance pour un nouvel enregistrement).

II. PRÉSENTATION ET CONTENU DU FORMULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS

Le formulaire d'autorisation de mise sur le marché de médicaments doit, à l'instar des notices, être rempli et introduit dans la langue correspondant au rôle linguistique du titulaire d'enregistrement.

Le formulaire d'autorisation de mise sur le marché de médicaments doit être conforme en tout point aux notices, à l'étiquetage et au dossier d'enregistrement. A cet égard, je vous renvoie à la circulaire n° 423 (24/2/2003) "Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice des médicaments à usage humain. Étiquetage des médicaments à usage humain."

Cette information est disponible sur l'adresse web suivante

<http://www.afigp.fgov.be>

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est prié de ne remplir que les rubriques qui lui sont réservées.

Nos services compléteront les autres rubriques lors de la clôture du dossier et officialiseront le formulaire d'autorisation de mise sur le marché.



▪ **Composition**

Il est recommandé d'exprimer **la composition quantitative** du médicament comme suit :

(1) préparations à usage unique :

indiquer la composition du médicament tel que présenté dans son emballage destiné à la vente (par comprimé, par flacon, par ampoule, ...)

(2) préparations à usage multiple :

indiquer la composition du médicament par unité de volume (ml) ou par unité de poids (g). Pour les préparations pour inhalation en flacon pressurisé, la quantité de principe actif délivrée par pulvérisation sera également mentionnée. Veuillez, dans la mesure du possible, garder la même unité pour tous les composants.

Les noms de tous les composants doivent être mentionnés dans la langue correspondant au rôle linguistique du titulaire d'enregistrement, conformément à la Dénomination Commune Internationale (DCI) recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ou à défaut de DCI, conformément à la dénomination commune usuelle. Toute exception sera dûment motivée lors de l'introduction du dossier.

Si le médicament est constitué de plusieurs « parties » dans un seul et même emballage extérieur, il convient de le mentionner de la façon suivante:

ex : I. ampoule de poudre : lornoxicam a mg
mannitol b mg
trometamol c mg
edetate disodique d mg

II. ampoule de solvant : eau injectable qs ad 2ml

A. Principes actifs

→ Si le principe actif est présent sous forme de sel ou d'hydrate :

- la composition quantitative sera exprimée en poids ou en volume du (des) principe(s) actif(s) (base, acide ou substance anhydre). La quantité correspondant au sel ou à l'hydrate peut être indiquée entre parenthèses.

ex : amlodipine (sous forme de bésilate) : 10 mg (13.89 mg)



Cependant, dans le cas de principes actifs dont le dosage est traditionnellement déjà exprimé sous la forme d'un sel ou d'un hydrate, on continuera d'exprimer la composition quantitative sous cette forme.

ex : chlorhydrate de diltiazem : 60 mg

→ Pour exprimer la teneur en principes actifs de médicaments à base de plante, on fera référence à la "Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products".

Cette information peut être consultée à l'adresse internet suivante :

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/qwp/281900en.pdf>

→ Pour les principes actifs qui sont formés in situ lors de la fabrication du produit fini, les substances initiales doivent également être mentionnées aussi bien qualitativement que quantitativement.

ex :	NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O	xmg	ref
	Na ₂ HPO ₄ .12H ₂ O	yng	ref
	formés in situ par		
	75% acide phosphorique	zmg	ref
	hydroxide de sodium	wmg	ref

→ Pour les médicaments qui, à côté des autres composants, contiennent uniquement des composants qui sont actifs par leurs propriétés physiques, le composant physiquement actif (par ex : gouttes pour les yeux : viscosifiant) doit être mentionné comme principe actif sur le formulaire d'autorisation de mise sur le marché.

Attention : si le médicament contient également des composants thérapeutiquement actifs en plus des composants physiquement actifs (ex : gouttes pour les yeux : β-bloquant), le composant thérapeutiquement actif doit être mentionné comme principe actif tandis que le composant physiquement actif y sera mentionné dans les autres composants.

→ Si d'application, les propriétés optiques des composants actifs doivent être mentionnées :

- (L) levo
- (D) dextro
- (DL) mélange racémique.



→ Dans le cas des produits parentéraux, il est recommandé, lorsqu'il s'agit de sels inorganiques (ex : $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), d'indiquer entre parenthèses le nombre de meq et/ou de mmoles correspondant.

→ En ce qui concerne les surdosages et 'overfills' qui sont justifiés et ont été approuvés lors de l'enregistrement :

- si le surdosage est ajouté pour compenser une perte survenue lors de la conservation du médicament, ce surdosage doit figurer comme suit dans la composition

XXX → 100 mg*

(*hors surdosage de 10%)

- si le surdosage a été ajouté pour compenser une perte survenue lors de la fabrication du médicament, ce surdosage ne doit pas figurer dans la composition
- un 'overfill' (= volume supplémentaire) n'influence pas la composition du médicament et ne doit donc pas être indiqué dans la composition.

B. Autres composants

MENTIONS OBLIGATOIRES

- La composition quantitative et qualitative des gélules et des dispositifs transdermiques doit être mentionnée.
- L'encre d'impression doit être mentionnée (avec référence à une monographie) ; les composants individuels de l'encre d'impression ne doivent pas être repris (ceux-ci doivent cependant être examinés dans le dossier chimico-pharmaceutique).
- Les excipients utilisés pour adapter le pH (par exemple NaOH ou HCl) doivent être indiqués.
- Dans le cas d'excipients composés et de colorants, outre le nom, la composition qualitative sera également mentionnée.
- Les gaz utilisés lors du remplissage des flacons injectables, des ampoules, (par exemple l'azote) doivent être repris.
- Dans le cas des vaccins, les résidus spécifiques (tels que les œufs, antibiotiques, thiomersal, ...) seront mentionnés de façon qualitative sur le formulaire d'autorisation de mise sur le marché.
- Pour les colorants, le numéro E doit être mentionné entre parenthèses.



MENTIONS NON OBLIGATOIRES

- La composition qualitative et quantitative des substances aromatisantes (ex : parfum, arôme) composées ne doit pas être mentionnée (celle-ci doit cependant être examinée dans le dossier chimico-pharmaceutique).
- Les solvants éliminés au cours de la production du médicament (par exemple l'eau durant la granulation, la lyophilisation, etc) ne doivent pas être indiqués.

Les excipients seront subdivisés en fonction des différentes parties constituant le médicament. Ex : noyau du comprimé/enrobage, contenu de la gélule/gélule elle-même, poudre/solvant.

▪ **Références analytiques**

Description	Mention sur le formulaire d'autorisation de mise sur le marché
composant testé suivant une monographie publiée dans une Pharmacopée (Ph. Eur. ou autre)	abréviation du nom de la pharmacopée « édition en vigueur »
composant testé suivant une monographie publiée dans une pharmacopée (Ph. Eur. ou autre) + essais supplémentaires (1) [°]	abréviation du nom de la pharmacopée « édition en vigueur » + essais supplémentaires
composant testé partiellement suivant une monographie publiée dans une pharmacopée (Ph. Eur. ou autre) + essais de remplacement (2) [°]	abréviation du nom de la pharmacopée « édition en vigueur » + essais de remplacement
composant testé suivant une monographie non publiée dans une pharmacopée	« Monographie interne » (+ code interne en chiffre- /lettre de la monographie)

[°] la combinaison de (1) et (2) est possible.

Pour les principes actifs formés in situ, il sera aussi fait référence à la monographie des substances initiales.



Pour les excipients composés (ex : laque colorante), on doit se référer à la monographie du mélange.

▪ **Normes analytiques pour la teneur en principes actifs (%)**

Les limites lors de la libération et en fin de péremption doivent être mentionnées (si elles sont identiques, elles ne seront indiquées qu'une seule fois).

Les normes analytiques doivent être exprimées par rapport à la teneur théorique hors surdosage. Ex : si un surdosage de 10 % est approuvé par la Commission des Médicaments (Chambre pour les médicaments à usage humain), pour un comprimé dont le dosage théorique est de 100 mg, cette dose de 100 mg est considérée comme égale à 100%.

Dans ce cas, les normes analytiques s'exprimeront comme suit :

- libération : 105% (95 % + 10 %) – 115 % (105 % + 10 %)
- Fin de péremption : 95 (∞) – 115 %

(∞) *limite inférieure dépendante des résultats de stabilité et devant être approuvée après évaluation du dossier chimico-pharmaceutique.*

▪ **Dénomination**

La dénomination doit être mentionnée comme suit :

nom (de fantaisie), dosage, forme pharmaceutique.

Pour les médicaments qui contiennent plus d'un principe actif, il appartient à la Commission des médicaments (Chambre pour les médicaments à usage humain) de rendre avis sur le fait de savoir si le dosage doit faire partie ou non de la dénomination.

La forme pharmaceutique doit être indiquée conformément aux "Termes standards" publiés par le Conseil de l'Europe (édition en vigueur).

Aucune abréviation ne sera utilisée dans le nom .

Remarque : les termes standards doivent uniquement être implémentés s'il s'agit d'une procédure de variation entraînant une modification du RCP .



▪ **Caractéristiques spécifiques**

Les caractéristiques suivantes doivent être mentionnées :

- pour les comprimés :
le fait d'être sécable, le cas échéant
- description physique du médicament :
ex : la forme, la couleur, la texture, les inscriptions, etc (s'il y a lieu, également après reconstitution ou dilution).

▪ **Voie d'administration**

La voie d'administration doit être indiquée conformément aux "Termes standards" publiés par le Conseil de l'Europe (édition en vigueur).

▪ **Matériau d'emballage et taille du conditionnement**

Tous les conditionnements enregistrés seront mentionnés.

Le « récipient » doit être mentionné conformément aux "Termes standards" publiés par le Conseil de l'Europe (édition en vigueur).

Le cas échéant, le nombre d'unités, le poids et/ou le volume du médicament contenu dans l'emballage doivent être spécifiés (ex : 1 tube de x g., 1 flacon contenant x ml, etc).

Pour les médicaments nécessitant toujours une reconstitution selon un seul et même schéma avant l'administration, le poids ou le volume après reconstitution figurera également (ex : 80 ml de suspension buvable après reconstitution)

En outre, une description détaillée aussi complète que possible du matériau du conditionnement sera donnée (ex : PVC, plaquette thermoformée en aluminium, etc).

Enfin, la présence d'un dispositif d'administration doit être mentionnée (ex : seringue, cuillère, etc).

▪ **Durée de conservation**

Les données suivantes concernant la durée de conservation seront mentionnées :

- durée de conservation du médicament dans l'emballage destiné à la vente.
- durée de conservation après dilution ou reconstitution (si d'application).
- durée de conservation après première ouverture du récipient (si d'application).



▪ **Précautions particulières de conservation**

Si les essais de stabilité ont été réalisés selon les lignes directrices ICH (International Conference on Harmonisation), les conditions de conservation seront exprimées selon les recommandations mentionnées dans la “Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions in the Product Information of Medicinal Products”, consultable sur internet à l’adresse suivante :

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/qwp/060996en.pdf>

Pour les médicaments enregistrés qui n’ont pas fait l’objet d’études de stabilité selon les lignes directrices ICH, les conditions de conservation approuvées par la Commission des médicaments (Chambre pour les médicaments à usage humain) lors de l’enregistrement seront toujours mentionnées.

Dans certains cas, les conditions de conservation peuvent varier après la première ouverture du récipient ou après reconstitution. Dans ce cas, il conviendra de l’indiquer clairement sur le formulaire d’autorisation de mise sur le marché.

Annexe du formulaire d’autorisation de mise sur le marché

• **Noms et adresses du ou des fabricant(s), de l’importateur et du ou des distributeur(s) en Belgique**

Tous les fabricants (le cas échéant, aussi bien le siège administratif que le site de production) qui interviennent dans le processus de production du médicament figureront dans cette annexe avec mention des différents stades auxquels ils participent et ceci dans l’ordre dans lequel ils interviennent (ex : fabricant et fournisseur du principe actif avec mention du numéro Drug Master File/Active Substance Master File (DMF/ASMF) ou Certificate of Suitability of the Monograph of the European Pharmacopoeia (CEP) édition en vigueur - produit intermédiaire - produit fini - conditionnement - analyse des lots (test Quality Control) - responsable pour le batch release).

En remplacement de la fiche jaune ou rose, le distributeur et l’importateur du produit fini seront également mentionnés.



- **Information supplémentaire**

Dans le cas de médicaments stériles, il est nécessaire de mentionner toutes les étapes qui interviennent pour obtenir la stérilité du produit fini (autoclave, chaleur sèche, (pré)filtration, préparation en milieu aseptique, etc).

Si plusieurs processus de production sont utilisés pour obtenir un même produit fini, les différences dans la méthode de production feront l'objet d'une brève description (Flow chart : copie du schéma de flux de la partie chimico-pharmaceutique du dossier).

Le formulaire d'autorisation de mise sur le marché vierge peut être téléchargé à l'adresse suivante :

<http://www.afigp.fgov.be/> (rubrique Archives – Formulaires)

Ce formulaire est actualisé régulièrement. La date de la dernière mise à jour est toujours indiquée sur le formulaire.

Vous trouverez la dernière version actualisée en annexe de cette circulaire.

Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché devra uniquement adapter le formulaire d'autorisation de mise sur le marché à la dernière version actualisée à l'occasion d'une prochaine variation ayant une influence sur ce formulaire.

Espérant vous avoir apporté les informations utiles au bon usage des formulaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain en Belgique, veuillez agréer cher confrère, Madame, Monsieur, l'assurance de notre considération distinguée.

Le directeur général,

Le responsable du Département
Enregistrement,

J. Van Calster

A. Lhoir