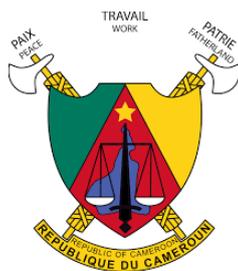


**REPUBLIQUE DU  
CAMEROUN**  
**Paix - Travail - Patrie**  
-----  
**MINISTERE DE LA SANTE  
PUBLIQUE**  
-----  
**SECRETARIAT GENERAL**  
-----  
**Direction de la Pharmacie, du  
Médicament et des Laboratoires**  
-----



**REPUBLIC OF  
CAMEROON**  
**Peace – Work - Fatherland**  
-----  
**MINISTRY OF PUBLIC  
HEALTH**  
-----  
**SECRETARIAT GENERAL**  
-----  
**Department of Pharmacy,  
Drugs and Laboratories**  
-----

## **GUIDE DE VARIATION D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES**

# SOMMAIRE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>SOMMAIRE</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>PREFACE</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>ABREVIATIONS ET SIGLES</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>CONTEXTE</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>DEFINITIONS</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>1 TYPES DE VARIATION</b> .....  | <b>6</b>  |
| 1.1 VARIATIONS MINEURES DE TYPE I A .....  | 6         |
| 1.2 VARIATIONS MINEURES DE TYPE I B.....   | 6         |
| <b>2 COMPOSITION DU DOSSIER</b> .....  | <b>7</b>  |
| ECHANTILLONS .....   | 27        |
| <b>3 PROCEDURES DE TRAITEMENT DU DOSSIER DE VARIATION</b> .....                            | <b>28</b> |
| 3.1 RECEPTION DU DOSSIER DE VARIATION .....  | 28        |
| 3.2 ÉVALUATION DES DOSSIERS SOUMIS .....   | 28        |
| 3.3 DECISION DU MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE .....  | 28        |
| 3.4 RECOURS.....   | 28        |
| 3.5 PRESENTATION SCHEMATIQUE DU PROCESSUS DE TRAITEMENT DU DOSSIER DE DEMANDE DE VARIATION | 28        |
| 28   |           |
| <b>4 ANNEXES</b> .....   | <b>29</b> |
| 4.1 ANNEXE 1 : FORMULAIRE DE DEMANDE D’HOMOLOGATION DES MEDICAMENTS.....                   | 30        |

## **PREFACE**

Dans le but de garantir le droit à la santé des populations, le Gouvernement s'est engagé à travers plusieurs initiatives à mettre à disposition des produits pharmaceutiques de qualité. C'est à ce titre que la **Loi N°90/035 du 10 Août 1990 portant exercice et organisation de la profession de pharmacien** au Cameroun stipule qu'«*aucun produit pharmaceutique ne peut être distribué à titre onéreux ou à titre gratuit sur le territoire camerounais s'il n'a reçu au préalable un visa de l'autorité compétente en matière de réglementation pharmaceutique*». Cette exigence a le mérite de mettre à contribution les acteurs de la chaîne d'approvisionnement en général et les Laboratoires pharmaceutiques en particulier. Il s'agit en effet pour ceux-ci de veiller à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité du produit pharmaceutique pendant toute sa durée de vie.

Toutefois, après sa mise sur le marché, le produit ou encore son dossier d'homologation peut subir des **variations**, c'est-à-dire des modifications pouvant impacter ou non sa qualité, son efficacité et/ou sa sécurité.

Ces changements qui entraînent automatiquement la modification de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) initialement délivrée, doivent être soumis à l'approbation préalable de l'autorité compétente en matière de réglementation pharmaceutique avant toute implémentation sur le territoire camerounais.

Le présent guide est un outil d'évaluation et un référentiel d'exigences administratives et techniques à l'endroit de tout requérant lors de la soumission d'un dossier de variation.

Par ailleurs, il vise à renforcer et à enrichir l'examen de dossiers de variations des produits pharmaceutiques au Cameroun et s'inspire des normes internationales et Communautaires. Il met en lumière la multiplicité des variations auxquelles sont soumis les produits pharmaceutiques tout en énonçant dans la spécificité de chacune d'elles, leur classification, les conditions à remplir et la documentation exigée pour leur prise en compte.

Tout en félicitant la collaboration et l'assistance constante des partenaires au Développement, dont l'appui technique et financier a permis l'élaboration de ce document, nous invitons les acteurs du secteur pharmaceutique à en faire bon usage.

**Yaoundé, le**

**Docteur MANAOUA Malachie**

*Ministre de la Santé Publique*

## ABREVIATIONS ET SIGLES

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>AMM :</b>      | Autorisation de Mise sur le Marché                           |
| <b>ANRP :</b>     | Autorité Nationale de Règlementation Pharmaceutique          |
| <b>BPF :</b>      | Bonnes Pratiques de Fabrication                              |
| <b>CEP :</b>      | Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne         |
| <b>CNM :</b>      | Commission Nationale du Médicament                           |
| <b>CP :</b>       | Comprimé   |
| <b>CTD:</b>       | Common Technical Document                                    |
| <b>DCI :</b>      | Dénomination Commune Internationale                          |
| <b>DPML :</b>     | Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires |
| <b>ISO :</b>      | International Organization for Standardization               |
| <b>MINSANTE :</b> | Ministère de la Santé Publique                               |
| <b>RCP :</b>      | Résumé des Caractéristiques du Produit                       |
| <b>SAP :</b>      | Substance Active Pharmaceutique                              |
| <b>SDM :</b>      | Sous-Direction du Médicament                                 |
| <b>SH :</b>       | Service de l'Homologation                                    |
| <b>TSE :</b>      | Transmissible Spongiform Encephalopathy                      |
| <b>USB :</b>      | Universal Serial Bus   |

## CONTEXTE

Le **Décret 98/405/PM du 22 Octobre 1998** fixant les modalités d'homologation et de mise sur le marché des produits pharmaceutiques prévoit des dispositions relatives aux modifications d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il s'agit de l'Article 6 alinéa 1 qui mentionne expressément que « *Toute modification apportée à la formule ou à la présentation d'un médicament bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché doit faire l'objet d'une nouvelle demande d'homologation* ».

Par principe, la variation impose au fabricant de présenter un dossier technique contenant les évidences cliniques en vue de l'actualisation de ladite autorisation lorsque les modifications des indications thérapeutiques d'un médicament bénéficiant d'une AMM sont intervenues. Le Décret va plus loin en énonçant une exception quant aux modifications qui n'entraînent aucun changement dans l'absorption, la tolérance, la stabilité de la spécialité et le titulaire de l'AMM. C'est dans ce sens qu'il permet au fabricant de ne présenter que les études et expertises analytiques et le dispense de produire d'autres justifications.

Dans l'examen pratique des variations, l'évaluateur bien que disposant de ce décret ainsi que de la Lettre-Circulaire N° D36 -25 /LC/MINSANTE/SG/DPML du 23 Mars 2021 n'est pas assez outillé pour une meilleure orientation à donner aux dossiers de variation.

En effet, il ne dispose pas d'éléments suffisants précisant les modalités et les procédures en matière de variations, d'où la nécessité de l'élaboration du présent guide. Ce guide permet ainsi aux laboratoires demandeurs et aux évaluateurs d'avoir une meilleure compréhension de :

- la composition du dossier ;
- le type de variation ;
- le nombre d'échantillons à fournir ;
- la procédure de traitement du dossier de variation.

Ce guide est une alternative qui devra sans doute, permettre une meilleure compréhension des variations par les divers acteurs, en plus du fait qu'il participe à un processus qui rend l'information symétrique et la régulation plus performante.

# DEFINITIONS

**Variation** : toute modification concernant le dossier d'un médicament ayant obtenu une AMM.

**Extension d'AMM** : variation majeure liée à l'introduction d'une nouvelle forme pharmaceutique, d'une nouvelle voie d'administration, d'un nouveau dosage, d'une nouvelle présentation ou d'une modification de la ou des substances actives d'un médicament déjà titulaire d'une AMM et qui exige la soumission d'un dossier d'octroi.

## 1 TYPES DE VARIATION

Il existe trois types de variations

### 1.1 Variations mineures de type I A

Ce sont des modifications administratives (nom du fabricant, nom du titulaire de l'AMM...), ou une mise à jour de certificat sans aucun impact sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit.

Ces modifications ne nécessitent en général aucune évaluation de la documentation technique.

### 1.2 Variations mineures de type I B

Ce sont des changements avec impact minime sur la qualité du produit (de nom du médicament, un changement dans le procédé de fabrication du principe actif et/ou un nouveau fabricant). Ces modifications peuvent nécessiter une évaluation de la documentation technique.

### 1.3 Les Variations majeures de type II

Ce sont des modifications relatives aux aspects analytiques et cliniques du dossier du produit avec un impact significatif sur la qualité, l'efficacité et la sécurité.

Le dossier de soumission doit comporter tous les renseignements utiles, ainsi que les données justifiant la modification demandée, la version modifiée de l'ensemble des documents qui ont été modifiés à la suite de la demande et un addendum ou une mise à jour de rapports/aperçus/résumés existants d'experts, tenant compte de la modification demandée.

Si la modification demandée donne lieu à la révision du RCP, de l'étiquetage et/ou de la notice, celle-ci est considérée comme faisant partie de la modification.

## **2 COMPOSITION DU DOSSIER**

Tout dossier de variation devra contenir les pièces administratives suivantes :

- Une demande timbrée au tarif en vigueur adressée au MINSANTE ;
- Formulaire de demande de variation d'AMM dument rempli daté et signé du pharmacien responsable affaires règlementaires du laboratoire demandeur ;
- Document signé de l'ANRP du pays d'origine ou tout autre document justifiant de l'approbation de ladite variation ;
- Une copie de l'Autorisation de Mise sur le Marché du produit au Cameroun ;
- Documents comparatifs entre les anciennes et les nouvelles données.

Les autres éléments du dossier dépendent du type de variation. Ces éléments sont repris dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 1** : Conditions à remplir et documents à soumettre par le demandeur de modification d'AMM

| N° | Type de variation | Désignation  | Conditions à remplir  | Documentation à fournir   | Echantillons |
|----|-------------------|--|---|---|--------------|
| 1  | I A               | Changement de nom et/ ou d'adresse du titulaire de l'AMM                                   | La structure demeure la même entité légale                                | 1. Copie certifiée conforme de la licence d'exploitation<br>2. Le cas échéant une copie certifiée conforme du certificat BPF<br>3. Tableau comparatif des anciennes et nouvelles données<br>4. Maquettes d'articles de conditionnement avec les modifications sur le nom et /ou l'adresse du Titulaire<br>5. Reçu de paiement | Oui          |
| 2  | I B               | Changement de désignation du produit fini  | Pas de confusion avec la DCI  | 1. Tableau comparatif des anciennes et nouvelles données<br>2. Maquettes d'articles de conditionnement avec les nouvelles modifications<br>3. Reçu de paiement  | Oui          |
| 3  | IA                | Changement de nom et/ou d'adresse du fabricant de la SAP quand le CEP n'est pas disponible | Site de fabrication inchangé  | 1. Copie certifiée conforme du certificat BPF du fabricant de la SAP<br>2. Copie certifiée conforme de la licence d'exploitation du fabricant de la SAP<br>3. Remplacement de toute page du document susceptible de changer<br>4. Reçu de paiement  | Non          |
| 4  | IA                | Changement nom et/ou d'adresse du fabricant produit fini                                   | Site de fabrication inchangé  | 1. Copie certifiée conforme du certificat BPF<br>2. Copie certifiée conforme de la licence d'exploitation<br>3. Remplacement de toute page du document susceptible de changer<br>4. Maquettes des articles de conditionnement<br>5. Reçu de paiement  | Oui          |
| 5  | IB                | Réajustement (augmentation du prix)  | Site de fabrication inchangé<br>Présentation et conditionnement inchangés | 1. Pièces Justificatives illustrant l'augmentation entre deux périodes (production, logistique, marketing)<br>2. Reçu de paiement   | Non          |

|   |  |  |   |   |     |
|---|--|--|---|---|-----|
|   |  |  |   |   |     |
| 6 | Remplacement ou addition de site de fabrication ou du procédé de fabrication |  |   |   |     |
|   | IB   | a) Conditionnement secondaire  | Inspection satisfaisante de moins de 3 ans par une autorité compétente<br>Site autorisé par une ANRP  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Copie certifiée conforme des licences d'exploitation du titulaire de l'AMM et du fabricant du conditionnement secondaire</li> <li>2. Copie certifiée du Certificat de BPF en cours de validité du titulaire de l'AMM, Certificat de BPF en cours de validité du fabricant du conditionnement secondaire ou tout autre document équivalent</li> <li>3. Echantillons modèles vente du conditionnement secondaire</li> <li>4. Preuve de l'approbation dans le pays d'origine</li> <li>5. Reçu de paiement</li> </ol> | Non |
|   | a) IB  | Conditionnement primaire<br>Formes solides, Forme semi-solide et liquide | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspection satisfaisante de moins de 3 ans par une autorité compétente Site autorisé par ANRP</li> <li>• Produit non stérile</li> <li>• Validation du protocole de fabrication disponible sur au moins trois lots de taille de production</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Copie certifiée conforme des licences d'exploitation du demandeur et du fabricant du conditionnement primaire</li> <li>2. Copie certifiée du Certificat de BPF en cours de validité du titulaire de l'AMM, Certificat de BPF en cours de validité du fabricant du conditionnement primaire ou tout autre document équivalent</li> <li>3. Preuve de l'approbation dans le pays d'origine</li> <li>4. Reçu de paiement</li> <li>5. Rapport de validation du procédé de fabrication le cas échéant.</li> </ol>       | Oui |
|   | II   | i. Toute autre étape de fabrication                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspection satisfaisante de moins de 3 ans par une autorité compétente</li> <li>• Site autorisé par ANRP</li> <li>• Validation du protocole de fabrication disponible sur au moins trois lots de taille de production</li> </ul>                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rapport de validation du procédé de fabrication sur au moins trois lots de taille de production</li> <li>2. copie des spécifications du produit.</li> <li>3. les données de contrôle de trois lots de production et données comparative de trois lots issus du site précédent.</li> <li>4. Pour les formulations semi-solides et liquides dans lesquelles la SAP est présente sous forme non dissoute, les données appropriées de validation incluant l'image</li> </ol>  | Oui |

|   |    |   |   |   |     |
|---|----|---|---|---|-----|
|   |    |   |   | <p>microscopique de la répartition de la taille des particules et leur forme.</p> <p>5. Pour les formes solides, les données des tests de dissolution démontrant la similarité des profils de dissolution.</p> <p>6. Études de stabilité du produit</p> <p>7. Preuve de l'approbation dans le pays d'origine</p> <p>8. Reçu de paiement</p> |     |
| 7 | II | Changement du site de contrôle de la qualité du produit fini  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Site autorisé</li> <li>• Le transfert de la méthode de l'ancien au nouveau site ou au nouveau laboratoire de contrôle est un succès</li> </ul> | <p>1. Preuve de l'autorisation d'ouverture du site par l'ANRP.</p> <p>2. Certificat ISO 17025</p> <p>3. Rapport de validation des méthodes analytiques</p> <p>4. Reçu de paiement</p>   | Oui |
| 8 | IB | Suppression d'un site de fabrication (y compris site de fabrication d'une substance active, substance intermédiaire ou produit fini, site conditionnement, site du fabricant responsable de la libération des lots et site où est effectué le contrôle des lots | <p>-Existence d'au moins un site qui continue d'assurer la fonction du site supprimé</p> <p>- La suppression n'est pas liée à une déficience dans le process de fabrication</p>         | <p>1. Copie de la documentation actualisée (CTD)</p> <p>2. Justification de la suppression</p> <p>3. Dernier Certificat de BPF</p> <p>4. Certificat de libération des trois derniers lots fabriqués</p> <p>5. Reçu de paiement</p>  | Non |

|   |    |  |  |  |     |
|---|----|--|--|--|-----|
| 9   | II | Changement mineur dans le procédé de fabrication de la SAP | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de changement dans le profil des impuretés (qualité et quantité) et des propriétés physico-chimiques</li> <li>• La voie de synthèse reste pareille, les intermédiaires aussi</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La preuve de l'approbation de la variation dans le pays d'origine</li> <li>2. Rapport de validation du procédé de fabrication</li> <li>3. copie des spécifications du produit.</li> <li>4. les données de contrôle de trois lots de production et données comparative de trois lots issus du site précédent</li> <li>5. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique avec comparaison des deux procédés</li> <li>6. Anciennes et nouvelles version de la partie 3.2.S</li> <li>7. Copie des spécifications de la SAP</li> <li>8. Reçu de paiement</li> </ol> | Oui |
| 10. Modification de la taille de lot de la SAP ou d'intermédiaire |    |  |  |  |     |
|   | II | a) Augmentation de la taille du lot                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les méthodes de fabrication restent identiques excepté celles induites par l'augmentation de la taille de lot (utilisation d'équipement de taille différente)</li> <li>• Le changement n'affecte pas la reproductibilité du procédé.</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique</li> <li>2. Résultat de contrôle d'au moins trois lots de taille proposée (préciser les numéros de lots)</li> <li>3. Validation du procédé de fabrication</li> <li>4. Rapport de qualification du nouvel équipement le cas échéant</li> <li>5. Preuve de l'approbation dans le pays d'origine</li> <li>6. Reçu de paiement.</li> </ol>  | Oui |
|   | II | b. Diminution de la taille de lot                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les méthodes de fabrication restent identiques excepté celles induites par</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique</li> </ol>  | Oui |

|    |  |  |  |   |     |
|----|--|--|--|---|-----|
|    |  |  | <p>l'augmentation de la taille de lot (utilisation d'équipement de taille différente)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le changement n'affecte pas la reproductibilité du procédé</li> <li>• La modification ne devrait pas être la conséquence d'événements inattendus survenant lors de la fabrication ou à cause des soucis de stabilité</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Résultat de contrôle d'au moins trois lots de taille proposée</li> <li>3. Preuve de l'approbation dans le pays d'origine</li> <li>4. Reçu de paiement</li> </ol>  |     |
| 11 | Modification de la spécification de la SAP, de réactif de départ/intermédiaire/matériel de départ relatif à la SAP |  |  |   |     |
|    | II   | a. Limites plus étroites   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le changement n'intervient pas suite à un engagement relatif aux évaluations antérieures</li> <li>• N'est pas la conséquence d'événements inattendus survenant lors de la fabrication</li> <li>• Dans la limite précédente</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. copie certifiée conforme du dernier certificat de BPF</li> <li>2. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique</li> <li>3. Tableau comparatif des spécifications avant et après</li> <li>4. Reçu de paiement</li> </ol>   | Oui |
|    |  | b. Ajout d'un nouveau paramètre d'essai aux spécifications de la SAP | <ul style="list-style-type: none"> <li>• N'est pas la conséquence d'événements inattendus survenant lors de la fabrication</li> <li>• La méthode n'est pas une technique non standard ou une technique standard utilisée d'une nouvelle manière</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique relativement à la structure du formulaire sur l'information de la qualité du produit</li> <li>2. Tableau comparatif des spécifications avant et après</li> <li>3. Détail de toute nouvelle méthode analytique et les données de validation</li> <li>4. Les données d'analyse (pour tous les tests) d'au moins trois lots de production de la substance appropriée pour les deux procédés.</li> <li>5. Si nécessaire, la comparaison des profils de dissolution sur au moins un lot de chaque procédé</li> <li>6. Reçu de paiement</li> </ol> | Oui |
|    |  | c. Ajouts d'un nouveau paramètre aux                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• N'est pas la conséquence d'événements inattendus survenant lors de la fabrication</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique Tableau comparatif des spécifications avant et après</li> </ol>  |     |

|    |   |   |  |  |     |
|----|---|---|--|--|-----|
|    |   | spécifications de réactif de départ/intermédiaire/matière de départ relatif à la SAP  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La méthode n'est pas une technique non standard ou une technique standard utilisée d'une nouvelle manière</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Détail de toute nouvelle méthode analytique et les données de validation</li> <li>4. Les données d'analyse (pour tous les tests) d'au moins trois lots de production de la substance appropriée pour les deux procédés.</li> <li>5. Reçu de paiement</li> </ol>  |     |
| 12 | II  | Changement dans la procédure de contrôle de la SAP ou de réactif de départ/intermédiaire/matière de départ relatif à la SAP |  |  |     |
|    | a.  | Changement mineur   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La méthode d'analyse reste la même, pas d'impuretés nouvelles détectées</li> <li>• Des études de (re)validation appropriées ont été réalisées Les résultats des méthodes de validation montrent l'équivalence des deux procédures</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique incluant la description de la méthodologie analytique, le résumé des données de validation et les spécifications revues pour les impuretés (si nécessaire)</li> <li>2. Reçu de paiement</li> </ol>  | Oui |
|    | b.  | Autre changement y compris remplacement ou addition d'un nouveau test   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des études de (re)validation appropriées ont été réalisées</li> <li>• Les résultats des méthodes de validation montrent l'équivalence des deux procédures</li> <li>• La méthode n'est pas une technique non standard ou une technique standard utilisée d'une nouvelle manière</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique incluant la description de la méthodologie analytique, le résumé des données de validation et les spécifications revues pour les impuretés (si nécessaire)</li> <li>2. Résultats de validation comparative montrant l'équivalence des deux procédures</li> <li>3. Reçu de paiement</li> </ol> | Oui |
| 13 | Changement dans le site du fabricant de la SAP ou de l'intermédiaire final dans le procédé de fabrication de la SAP |   |  |  |     |
|    | II  | Remplacement ou addition d'un nouveau fabricant   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les spécifications, les méthodes de préparation (incluant la taille de lot) et la voie de synthèse restent identiques</li> <li>• Pour les matières d'origine animale, le fabricant ne devrait pas faire appel à un fournisseur non évalué</li> </ul>                                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique</li> <li>2. La déclaration du fournisseur selon laquelle la voie de synthèse, les procédures de contrôle de la qualité et les spécifications de la SAP et l'intermédiaire final sont les mêmes</li> <li>3. Certificat de conformité TSE</li> </ol>  | Oui |

|    |    |   |  |   |     |
|----|----|---|--|---|-----|
|    |    |   |  | <p>4. Données de contrôle de lots de SAP issus des sites proposés</p> <p>5. La demande doit spécifier les divers sites</p> <p>6. Reçu de paiement</p>   |     |
| 14 | IB | <p>Soumission d'un CEP nouveau ou actualisé de la SAP ou de l'intermédiaire final dans le procédé de fabrication de la SAP</p>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les spécifications et la péremption sont identiques.</li> <li>• Spécifications des impuretés et des spécificités restent inchangées.</li> <li>• La SAP sera testée avant tout usage si la période de recontrôle n'est pas spécifiée</li> <li>•</li> </ul> | <p>1. Copie du CEP courant</p> <p>3. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique Un document spécifiant la conformité TSE et précisant le nom, l'espèce, le pays et l'utilisation de la matière animale le cas échéant</p> <p>4. Tableau comparatif</p> <p>5. Reçu de paiement</p> |     |
| 15 | IB | <p>Soumission d'une TSE nouvelle ou révisée pour SAP ou de réactif de départ/intermédiaire/matière de départ relatif à la SAP</p> |  | <p>1. Copie TSE courant</p> <p>3. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique Un document spécifiant la conformité TSE et précisant le nom, l'espèce, le pays et l'utilisation de la matière animale</p> <p>4. Reçu de paiement</p>  | Non |
| 16 | II | <p>Changement de la période de recontrôle et/ou conditions de stockage de la SAP</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes de stabilité montrant que les spécifications sont respectées</li> <li>• N'est pas la conséquence d'événements inattendus survenant lors de la fabrication ou à des soucis de stabilité</li> </ul>  | <p>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique, devant contenir les données de stabilité sur au moins trois lots pilotes ou de production</p> <p>2. Copie des spécifications approuvées du produit</p> <p>3. Reçu de paiement</p>   | Oui |

|    |  |   |  |   |     |
|----|--|---|--|---|-----|
| 17 | II   | Remplacement d'un excipient par un autre excipient comparable | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractéristiques fonctionnelles identiques</li> <li>• Profil de dissolution du nouveau produit conduite sur au moins trois lots pilote est identique au précédent</li> <li>• Le nouvel excipient n'est pas d'origine humaine</li> <li>• Les études de stabilité entamées sur au moins trois lots pilotes et les données de stabilité d'au moins 3 mois satisfaisante</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Justification de l'usage de cet excipient par le développement, stabilité et propriétés microbiennes</li> <li>3. Pour les formes solides, les profils de dissolution sur au moins trois lots pilotes des deux formulations <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Justification de la non soumission des études de bioéquivalence</li> <li>5. Si nécessaire, un document spécifiant la conformité TSE et précisant le nom, l'espèce, le pays et l'utilisation de la matière animale</li> <li>6. Données démontrant la non interférence de l'excipient avec la méthode d'analyse</li> <li>7. Les données de stabilité doivent être fournies.</li> <li>8. Reçu de paiement</li> </ol> </li> </ol> | Oui |
| 18 | Modification des spécifications d'un excipient |   |  |   |     |
|    | II   | a. Resserrement des limites                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La modification ne fait pas suite à un engagement suite à une évaluation antérieure</li> <li>• Le changement n'est pas le résultat d'événements inattendus survenant au cours de la fabrication</li> <li>• Les changements restent dans les limites antérieures</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Tableau comparatif des spécifications</li> <li>3. Reçu de paiement</li> </ol>  | Non |
|    | II   | b. Ajout d'un nouveau paramètre aux spécifications            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le changement n'est pas le résultat d'événements inattendus survenant au cours de la fabrication</li> <li>• La méthode n'est pas une technique non standard ou une technique standard utilisée d'une nouvelle manière</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Tableau comparatif des spécifications</li> <li>3. Détail de la nouvelle méthode analytique et données de validation</li> </ol>   | Non |

|    |   |   |  |   |     |
|----|---|---|--|---|-----|
|    |   |   |  | <p>4. Données d'analyses d'au moins trois lots de production pour tous les tests des nouvelles spécifications</p> <p>5. Si nécessaire, les profils de dissolution d'au moins un lot pilote pour les deux procédés</p> <p>6. Justifier la non soumission des études de bioéquivalence</p> <p>7. Reçu de paiement</p>                               |     |
| 19 | Changement dans la procédure de contrôle d'un excipient |   |  |   |     |
|    | IB  | a) Changement mineur                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La méthode d'analyse reste la même, pas d'impuretés nouvelles détectées</li> <li>• Des études de (re)validation appropriées</li> <li>• Les résultats des méthodes de validation montrent l'équivalence des deux procédures</li> </ul>                                   | <p>1. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique incluant la description de la méthodologie analytique, le résumé des données de validation et les spécifications revues pour les impuretés (si nécessaire)</p> <p>2. Reçu de paiement</p>  | Non |
|    | II  | b) Autre changement                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des études de (re)validation appropriées</li> <li>• Les résultats des méthodes de validation montrent l'équivalence des deux procédures</li> <li>• La méthode n'est pas une technique non standard ou une technique standard utilisée d'une nouvelle manière</li> </ul> | <p>1. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique incluant la description de la méthodologie analytique, le résumé des données de validation et les spécifications revues pour les impuretés (si nécessaire)</p> <p>2. Résultats de validation comparative montrant l'équivalence des deux procédures</p> <p>3. Reçu de paiement</p> | Oui |
| 20 | IB  | Soumission d'un CEP révisé ou nouveau pour un excipient | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les spécifications à la libération sont identiques</li> <li>• Spécifications des impuretés et des spécificités restent inchangés</li> </ul>   | <p>1. Copie du CEP courant</p> <p>2. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique</p> <p>3. Un document spécifiant la conformité TSE et précisant le nom, l'espèce, le pays et l'utilisation de la matière animale le cas échéant</p> <p>4. Tableau comparatif</p> <p>5. Reçu de paiement</p>   | Non |

|    |  |  |  |  |     |
|----|--|--|--|--|-----|
| 21 | IB   | Soumission de TSE révisé ou nouveau pour un excipient                                      | Aucune   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Copie TSE courant</li> <li>3. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique Un document spécifiant la conformité TSE et précisant le nom, l'espèce, le pays et l'utilisation de la matière animale</li> <li>4. Reçu de paiement</li> </ol>  | Non |
| 22 | II   | Changement de source d'un excipient d'origine animale à une source végétale ou synthétique | Spécifications de l'excipient et du produit fini inchangées  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Déclaration du fabricant que l'excipient est d'origine végétale ou synthétique</li> <li>2. Étude d'équivalence des matières et l'impact sur la production pharmaceutique</li> <li>3. Reçu de paiement</li> </ol>   | Oui |
| 23 | II   | Changement pour se conformer à une pharmacopée officielle pour SAP et excipient            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uniquement pour se conformer à une pharmacopée officielle</li> <li>• Les spécifications du produit (taille des particules, polymorphisme) sont inchangées</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Tableau comparatif des spécifications</li> <li>3. Données d'analyses d'au moins trois lots de production pour tous les tests des nouvelles spécifications</li> <li>4. Si nécessaire, les profils de dissolution d'au moins un lot pilote pour les deux procédés et les données de contrôle de lots (au moins 2 de production)</li> <li>5. Reçu de paiement</li> </ol> |     |
| 24 | Changement de spécifications du matériel de conditionnement primaire |  |  |  |     |
|    | IB   | a. Resserrement des limites  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La modification ne fait pas suite à un engagement lors d'une évaluation antérieure</li> <li>• Le changement n'est pas le résultat d'événements inattendus survenant au cours de la fabrication</li> <li>• Les changements restent dans les limites antérieures</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Tableau comparatif des spécifications</li> <li>3. Reçu de paiement</li> </ol>   | Non |

|    |  |   |   |   |     |
|----|--|---|---|---|-----|
|    | II   | b. Addition d'un nouveau paramètre  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Le changement n'est pas le résultat d'événements inattendus survenant au cours de la fabrication</li> <li>La méthode n'est pas une technique non standard ou une technique standard utilisée d'une nouvelle manière</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>Remplacement des pages concernées du dossier</li> <li>Tableau comparatif des spécifications</li> <li>Détail de la nouvelle méthode analytique et données de validation</li> <li>Données d'analyses d'au moins trois lots de production pour tous les tests des nouvelles spécifications</li> <li>Reçu de paiement</li> </ol>                     | Oui |
| 25 | Changement dans la procédure de contrôle du matériel de conditionnement primaire |   |   |   |     |
|    | IB   | a) mineur   | <ul style="list-style-type: none"> <li>La méthode d'analyse reste la même,</li> <li>Des études de (re)validation appropriées</li> <li>Les résultats des méthodes de validation montrent l'équivalence des deux procédures</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>Remplacement des pages subséquentes du dossier incluant la description de la méthodologie analytique, le résumé des données de validation</li> <li>Reçu de paiement</li> </ol>   | Non |
|    | II   | b) Autre changement   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Des études de (re)validation appropriées</li> <li>Les résultats des méthodes de validation montrent l'équivalence des deux procédures</li> <li>La méthode est une technique standard</li> <li>la méthode est une technique standard qui n'est pas utilisée d'une nouvelle manière</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Remplacement des pages subséquentes du dossier technique incluant la description de la méthodologie analytique, le résumé des données de validation et les spécifications revues pour les impuretés (si nécessaire)</li> <li>Résultats de validation comparative montrant l'équivalence des deux procédures</li> <li>Reçu de paiement</li> </ol> | Oui |
| 26 | IB   | Modification d'une partie du matériel de conditionnement primaire n'étant pas en contact direct avec le produit | Le changement ne concerne pas une partie fondamentale qui influence la délivrance, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit  | <ol style="list-style-type: none"> <li>Remplacement des pages concernées du dossier incluant les spécifications et les résultats d'analyse de ce nouveau matériel</li> <li>Reçu de paiement</li> </ol>  | Oui |

|    |   |  |  |   |     |
|----|---|--|--|---|-----|
| 27 | II  | Changement qualitatif ou quantitatif de la composition du matériel de conditionnement primaire               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le produit concerné n'est pas stérile</li> <li>• Le matériel et le type de conditionnement restent les mêmes</li> <li>• Les propriétés du matériel doivent être équivalentes au précédent</li> <li>• Etudes de stabilité sur au moins trois lots avec au moins 3 mois de données concluantes disponibles</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages conséquentes du dossier technique</li> <li>2. Données sur le nouveau conditionnement (perméabilité à l'oxygène, au CO2 ou à l'humidité)</li> <li>3. preuve de l'absence d'interaction contenant/contenu</li> <li>4. Résultats des données de stabilité d'au moins 03 lots de production</li> <li>5. Tableau comparatif des spécifications</li> <li>6. Reçu de paiement</li> </ol>  | Oui |
| 28 | II  | Remplacement ou addition d'un fabricant d'un composant ou dispositifs du conditionnement primaire (inhalers) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de déletion d'un composant ou dispositif</li> <li>• Composition qualitative et quantitative identiques</li> <li>• Spécifications et méthodes de contrôle équivalentes</li> <li>• Méthodes et conditions de stérilisation identiques</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique incluant la partie 3.2.P.7 du CTD</li> <li>2. Données démontrant la précision, la justesse et la compatibilité du dispositif</li> <li>3. Tableau comparatif des spécifications</li> <li>4. Certificat de BPF du nouveau fabricant le cas échéant</li> <li>5. Etudes de stabilité réalisées sur au moins 03 lots de production par le nouveau fabricant</li> <li>6. Reçu de paiement</li> </ol> | Oui |
| 29 | Changement de test en cours de fabrication ou les limites applicables |  |  |   |     |
|    | II  | a. Resserrement des limites  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le changement n'intervient pas suite à un engagement pris après une évaluation</li> <li>• N'est pas le résultat de la survenue d'événements inattendus lors de la fabrication ou suite à des problèmes de stabilité</li> <li>• Les changements restent dans les limites antérieures</li> </ul>                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées dans le dossier technique</li> <li>2. Tableau comparatif des spécifications</li> <li>3. Reçu de paiement</li> </ol>   | non |
|    | II  | b. Addition des tests ou limites   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• N'est pas le résultat de la survenue d'événements inattendus lors de la fabrication ou suite à des problèmes de stabilité</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées dans le dossier</li> <li>2. Tableau comparatif des spécifications</li> <li>3. Détail des méthodes analytiques et leurs validations</li> </ol>   | Oui |

|    |  |                                     |   |  |     |
|----|--|-------------------------------------|---|--|-----|
|    |  |                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nouvelle méthode non standard ou non appliquée de nouvelle façon</li> </ul>  | <p>4. Données de contrôle des lots pour tous les tests selon les nouvelles spécifications.</p> <p>5. Justification de l'ajout de nouveau test et limites</p> <p>6. Reçu de paiement</p>  |     |
| 30 | Changement de la taille de lot du produit fini |                                     |   |  |     |
|    | II   | a) augmentation de la taille de lot | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le changement n'affecte pas la reproductibilité du produit</li> <li>• Concerne les produits liquides non stériles ou les formes orales à libération immédiate</li> <li>• Le changement de la méthode de fabrication ou des contrôles en cours de fabrication est celui induit par le changement de la taille de lot</li> <li>• Protocole de validation disponible et validation effectuée</li> <li>• Protocole de validation disponible et validation effectuée</li> <li>• Le changement n'est pas la conséquence de la survenue d'événements inattendus en cours de la fabrication</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages subséquentes du dossier incluant les données de validation du procédé de fabrication notamment la justesse, la robustesse, la reproductibilité, la répétabilité</li> <li>2. Les résultats d'analyse des lots contrôlés</li> <li>3. La copie des spécifications à libération et à péremption avant modification</li> <li>4. Les numéros de lots utilisés pour les études de validation sont mentionnés ou le protocole de validation est soumis</li> <li>5. Les numéros de lots utilisés pour les études de stabilité sont mentionnés</li> <li>6. Pour les formes solides orales, le profil de dissolution d'au moins un lot ; les données comparatives d'au moins trois lots du procédé précédent ; les données des trois prochains lots de production doivent être fournies à la demande</li> <li>7. Etudes de stabilité</li> <li>8. Reçu de paiement</li> </ol> | oui |
|    | II   | b) Diminution de la taille de lot   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le changement n'affecte pas la reproductibilité du produit</li> <li>• Concerne les produits liquides non stériles ou les formes orales à libération immédiate</li> <li>• Tout changement de la méthode de fabrication ou des contrôles in-process</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages subséquentes du dossier technique</li> <li>2. Les résultats d'analyse des lots contrôlés ou le protocole de validation est soumis</li> <li>3. Justification de la diminution de la taille de lot</li> <li>4. Reçu de paiement</li> </ol>  | oui |

|    |   |   |  |  |     |
|----|---|---|--|--|-----|
|    |   |   | <p>est celui induit par le changement de la taille de lot</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocole de validation disponible et validation effectuée</li> <li>• Le changement n'est pas la conséquence de la survenue d'événements inattendus en cours de la fabrication</li> </ul>   |  |     |
| 32 | II  | Changement mineur dans la fabrication du produit fini | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le procédé global de fabrication reste le même</li> <li>• Le nouveau procédé doit donner un produit similaire en qualité, sécurité et efficacité</li> <li>• Au cas d'un changement dans le procédé de stérilisation, il est conforme au cycle standard de la pharmacopée</li> <li>• Les études de stabilité ont débuté sur au moins un lot pilote ou de production avec au moins trois mois de données disponibles</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Pour les formes semi-solides et liquides dont la SAP n'est pas solubilisée : la validation du changement doit être faite en termes de morphologie, de la comparaison de la taille des particules</li> <li>3. Pour les formes orales solides : le profil de dissolution sur au moins un lot et les données comparatives sur les trois derniers lots du procédé précédent. Les données des deux prochains lots doivent être rendus disponibles</li> <li>4. Soumission des études de bioéquivalence</li> <li>5. En cas du changement du procédé de stérilisation, fournir la validation</li> <li>6. Copie des spécifications à libération et à péremption avant changement</li> <li>7. Tableau comparatif des données d'analyse d'au moins un lot de production ; les données des deux prochains lots doivent être disponibles</li> <li>8. Les données des études de stabilité</li> <li>9. Reçu de paiement</li> </ol> | oui |
| 33 | Changement de coloration ou aromatisation du produit fini |   |  |  |     |
|    | II  | a. Réduction ou suppression d'un composant            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (désintégration, profil de dissolution) ne changent pas</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier</li> <li>2. Les études de stabilité sur au moins trois lots pilotes ou de production avec au moins trois mois de données</li> </ol>   | Oui |

|    |   |  |  |  |     |
|----|---|--|--|--|-----|
|    |   | colorant ou aromatisant  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tout ajustement mineur de la formulation pour maintenir le poids total doit être fait par modification de la quantité de l'excipient qui est souvent une partie majeure de la formulation</li> <li>• Les spécifications du produit sont revues en termes d'apparence (odeur, goût), ou retrait ou ajout de test d'identification</li> <li>• Les études de stabilités (long terme et accéléré) ont débuté sur au moins trois lots pilotes ou de production avec au moins trois mois de données satisfaisantes et l'engagement que les études vont continuer</li> </ul> | <p>satisfaisantes et l'engagement que les études vont continuer</p> <p>3. Reçu de paiement</p>   |     |
|    | II  | b. Augmentation, addition ou remplacement d'un composant colorant ou aromatisant | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (désintégration, profil de dissolution) ne changent pas</li> <li>• Tout ajustement mineur de la formulation pour maintenir le poids total doit être fait par modification de la quantité de l'excipient qui est souvent une partie majeure de la formulation</li> <li>• Les spécifications du produit sont revues en termes d'apparence (odeur, goût), ou retrait ou ajout de test d'identification</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Les études de stabilités (long terme et accéléré) sur au moins trois lots pilotes ou de production avec au moins trois mois de données satisfaisantes et l'engagement que les études vont continuer</li> <li>3. Données de validation des méthodes d'analyse du produit fini</li> <li>4. Les données de compatibilité</li> <li>5. Reçu de paiement</li> </ol> | oui |
| 34 | Changement du poids du pelliculage ou de la masse de la capsule |  |  |  |     |
|    | II  | a. Formes orales à libération immédiate  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le profil de dissolution obtenu sur au moins trois lots du nouveau produit est semblable au précédent</li> <li>• Les spécifications du produit sont revues en termes du poids et dimensions</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Les études de stabilité des lots utilisés</li> <li>3. Données sur les nouvelles spécifications du produit en termes du poids et dimensions</li> </ol>   | oui |

|    |  |  |  |   |     |  |
|----|--|--|--|---|-----|--|
|    |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les études de stabilités (long terme et accéléré) ont débuté sur au moins trois lots pilotes ou de production avec au moins trois mois de données satisfaisantes et l'engagement que les études vont continuer</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Profils de dissolution d'au moins trois lots du nouveau produit comparés au précédent</li> <li>5. Certificats d'analyse sur trois lots utilisés</li> <li>6. Reçu de paiement</li> </ol>   |     |  |
|    | II   | b. Formes gastro-résistantes, modifiées ou prolongées      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le profil de dissolution obtenu sur au moins trois lots du nouveau produit est semblable au précédent</li> <li>• Le pelliculage n'est pas un facteur critique du mécanisme de libération</li> <li>• Les spécifications du produit sont revues en termes du poids et dimensions</li> <li>• Les études de stabilités (long terme et accéléré) ont débuté sur au moins trois lots pilotes ou de production avec au moins trois mois de données satisfaisantes et l'engagement que les études vont continuer</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier</li> <li>2. soumission d'études de bioéquivalence</li> <li>3. Données sur les nouvelles spécifications du produit en termes du poids et dimensions</li> <li>4. Profils de dissolution d'au moins trois lots du nouveau produit comparés au précédent</li> <li>5. Certificats d'analyse sur trois lots utilisés</li> <li>6. Reçu de paiement</li> </ol> | Oui |  |
| 35 | II   | Changement d'aspect et dimension du contenant ou fermeture | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de changement de la composition qualitative et quantitative du contenant ou fermeture</li> <li>• Le changement ne concerne pas une partie fondamentale pouvant influencer la délivrance, l'utilisation, la sécurité et la stabilité du produit fini</li> <li>• Dans le cas où l'espace ou le volume a changé : le rapport volume, les études de stabilité doivent avoir débuté sur au moins trois lots avec au moins trois mois de données satisfaisantes</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. études de stabilité sur trois lots pilotes</li> <li>3. Certificat d'analyse incluant les tests microbiologiques</li> <li>4.</li> <li>5. Reçu de paiement</li> </ol>  | Oui |  |
| 36 | Changement de la spécification du produit fini |  |  |   |     |  |

|    |  |   |  |   |     |  |
|----|--|---|--|---|-----|--|
|    | II   | a. Resserrement des limites   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ce changement n'est pas la conséquence d'un engagement fait suite à une évaluation antérieure</li> <li>• N'est pas la conséquence de la survenue d'effets inattendus lors de la fabrication</li> <li>• Les changements interviennent dans les limites d'acceptation antérieures</li> </ul>        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier</li> <li>2. Tableau comparatif des spécifications</li> <li>3. Reçu de paiement</li> </ol>  | Non |  |
|    | II   | b) Ajout d'un nouveau paramètre de test   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• N'est pas la conséquence de la survenue d'effets inattendus lors de la fabrication</li> <li>• La méthode est une technique standard</li> <li>• la méthode est une technique standard qui n'est pas utilisée d'une nouvelle manière</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Tableau comparatif des spécifications</li> <li>3. Détail des nouvelles méthodes et validation</li> <li>4. Données d'analyses d'au moins trois lots pour tous les paramètres des spécifications</li> <li>5. Reçu de paiement</li> </ol>   | 6.  |  |
| 37 | Changement dans la procédure de contrôle du produit fini |   |  |   |     |  |
|    | II   | a) Changement mineur :  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• méthode d'analyse identique</li> <li>• Etudes appropriées de validation</li> <li>• validation montrant l'équivalence des deux méthodes</li> <li>• La méthode est une technique standard</li> <li>• la méthode est une technique standard qui n'est pas utilisée d'une nouvelle manière</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier</li> <li>2. Copie des nouvelles spécifications datée et signée par le responsable qualité du fabricant</li> <li>3. Copie ou résumé des procédures analytiques le cas échéant</li> <li>4. Résultats des études de stabilité de trois lots pilotes</li> <li>5. Reçu de paiement</li> </ol>   | Oui |  |
|    |  | b) Autre changement :<br>Addition, modification ou mise à jour d'une procédure analytique | <ul style="list-style-type: none"> <li>• études appropriées de validation</li> <li>• validation montrant l'équivalence des deux méthodes</li> <li>• La méthode est une technique standard</li> <li>• la méthode est une technique standard qui n'est pas utilisée d'une nouvelle manière</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Validation montrant l'équivalence des deux procédures</li> <li>3. Copie des nouvelles spécifications datée et signée par le responsable qualité du fabricant</li> <li>4. Copie ou résumé des procédures analytiques le cas échéant</li> <li>5. Résultats des études de stabilité de trois lotspilotes</li> </ol> | Oui |  |

|    |   |  |   |   |     |
|----|---|--|---|---|-----|
|    |   |  |   | 6. Reçu de paiement   |     |
| 38 | II  | Ajout d'empreintes ou marques sur le comprimé ou gélule                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les spécifications du produit restent inchangées</li> <li>• Encre conforme</li> </ul>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages correspondantes du dossier technique</li> <li>2. Données de compatibilité entre l'encre et les excipients et le(s) principe actif(s)</li> <li>3. Certificats d'analyse</li> <li>4. Spécifications de l'encre /outil de marquage</li> <li>5. Reçu de paiement</li> </ol>  | Oui |
| 39 | Modification des dimensions des comprimés, gélules, suppositoires sans influence sur la composition et la masse moyenne |  |   |   |     |
|    | II  | a. Gastro-résistant, libération modifiée ou prolongée                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profils de dissolution comparable</li> <li>• Les spécifications du produit restent inchangées</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Profils de dissolution comparées</li> <li>3. Si applicable, les données sur la sécabilité</li> <li>4. Reçu de paiement</li> </ol>  | Oui |
|    |   | b. autres  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profils de dissolution comparable</li> <li>• Les spécifications du produit restent inchangées</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique</li> <li>2. Reçu de paiement</li> </ol>  | Oui |
| 40 | II  | Changement des dimensions des conditionnements secondaires             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le nouveau paquet doit être en conformité avec la posologie et la durée de traitement telles que spécifiées dans RCP</li> <li>• Le matériel de conditionnement primaire reste le même</li> </ul>                                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées</li> <li>2. Justification du nouveau package montrant la cohérence avec la posologie et la durée de traitement</li> <li>3. Etudes de stabilité du produit fini avec des données satisfaisantes sur au moins trois (03) mois avec l'Engagement à poursuivre les études de stabilité</li> <li>4. Reçu de paiement</li> </ol>  | Oui |
| 41 | II  | Changement dans la durée de conservation et les conditions de stockage | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les études de stabilité ont été menées conformément au protocole validé</li> <li>• N'est pas la conséquence de la survenue d'effets inattendus lors de la fabrication</li> <li>• La durée de vie ne dépasse pas 5 ans</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplacement des pages concernées du dossier technique incluant les études de stabilité en temps réel sur au moins trois lots y compris après ouverture ou reconstitution (les études de stabilité doivent couvrir la durée et les conditions de conservation proposées)</li> <li>2. Copie des spécifications, si possible les spécifications après reconstitution ou dilution</li> <li>3. Certificat BPF valide</li> </ol> | Oui |

|    |    |  |   |   |     |
|----|----|--|---|---|-----|
|    |    |  |   | 4. Reçu de paiement   |     |
| 42 | II | Addition, remplacement d'un dispositif d'administration/dosage n'étant pas partie intégrante du conditionnement primaire | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le dispositif proposé doit de façon précise délivrer la dose du produit en accord avec la posologie</li> <li>• Le dispositif est compatible avec le produit</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. description du dispositif, schéma, composition et fournisseur</li> <li>2. certificat de marquage reconnu</li> <li>3. données de validation des méthodes analytiques</li> <li>4. Spécifications du dispositif d'administration</li> <li>5. Certificat d'analyse du dispositif d'administration</li> <li>6. Reçu de paiement</li> </ol> | Oui |
|    |    | Mise a jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tableau comparatif des anciennes et nouvelles données</li> <li>2. Justification des changements effectués</li> <li>3. Nouveau RCP et/ou nouvelle notice</li> <li>4. Reçu de paiement</li> </ol>   | Oui |

L'Autorité de Réglementation peut, en tant que de besoin, demander des informations et/ou expertises complémentaires au frais du demandeur, pour toutes modifications qu'elle considère comme mineure ou majeure.

## Echantillons

Les quantités des échantillons accompagnant les dossiers de demande de variation sont définies ainsi qu'il suit :

**Tableau 2** : Quantité d'échantillons à fournir par produit

| N° | Désignation | Forme pharmaceutique  | Conditionnement         | Quantité |
|----|-------------|---|-------------------------|----------|
| 1  | Médicaments | Comprimés, gélules  | Boite/1-99              | 5        |
|    | Médicaments |   | Boite >99               | 2        |
| 2  | Médicaments | Ovules et suppositoires   | Boite                   | 5        |
| 3  | Médicaments | Poudre pour suspension buvable, suspension buvable, (Flacon ou ampoule ou Sachet) | boite                   | 5        |
| 4  | Médicaments | Ampoule buvable et sachet unidose(Ampoule/sachet)                                 | boite                   | 5        |
| 5  | Médicaments | solutés massifs   | Volume $\geq$ 500ml     | 5        |
|    | Médicaments |   | Volume<500ml            | 5        |
| 6  | Médicaments | injectables IV/IM,  | 1 $\leq$ V $\leq$ 10 ml | 5        |
| 7  | Médicaments | Injectable perfusion  | V>10 ml                 | 5        |
| 8  | Médicaments | Vaccins injectables (ampoule,flacon)  | B $\leq$ 10             | 5        |
|    |             |   | B >10                   | 1        |
| 9  | Médicaments | Vaccins oraux   | B $\leq$ 10             | 5        |
|    |             |   | B >10                   | 1        |
| 10 | Médicaments | Vaccins par inhalation  | Flacon                  | 5        |
| 11 | Médicaments | Sérums  | Ampoule/flacon          | 5        |
| 12 | Médicaments | Collyres et pommades ophtalmiques   | Tube ou flacon          | 5        |
| 13 | Médicaments | Collutoires, bains de bouche  | Tube ou flacon          | 5        |
| 14 | Médicaments | Poudre/suspension pour inhalation, aérosols                                       | Flacon                  | 5        |
| 15 | Médicaments | Pommades dermiques, gels, crèmes  | Tube, flacon, unité     | 5        |
| 16 | Médicaments | Alcool désinfectant   | Flacon (litre)          | 5        |
| 17 | Médicaments | Lotions   |                         | 5        |
| 18 | Médicaments | Patches   |                         | 5        |

Pour ce qui concerne les dispositifs médicaux, le nombre d'échantillons à fournir dépendra de la forme et de la présentation du dispositif.

## **3 PROCEDURES DE TRAITEMENT DU DOSSIER DE VARIATION**

### **3.1 Réception du dossier de variation**

Les dossiers de variation sont réceptionnés au Service de l'homologation de la Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires, Sous-Direction du Médicament. Seuls les dossiers complets conformément au tableau ci-dessus sont réceptionnés. Les dossiers sont constitués des pièces administratives en version papier et du dossier technique sur support électronique (clé USB).

### **3.2 Évaluation des dossiers soumis**

Les dossiers réceptionnés sont évalués par le Service de l'homologation selon le principe administratif et des avis sont directement formulés à l'attention du Ministre de la Santé Publique pour approbation. Toutefois, certaines variations peuvent requérir l'avis préalable de la Commission Nationale du Médicament. .

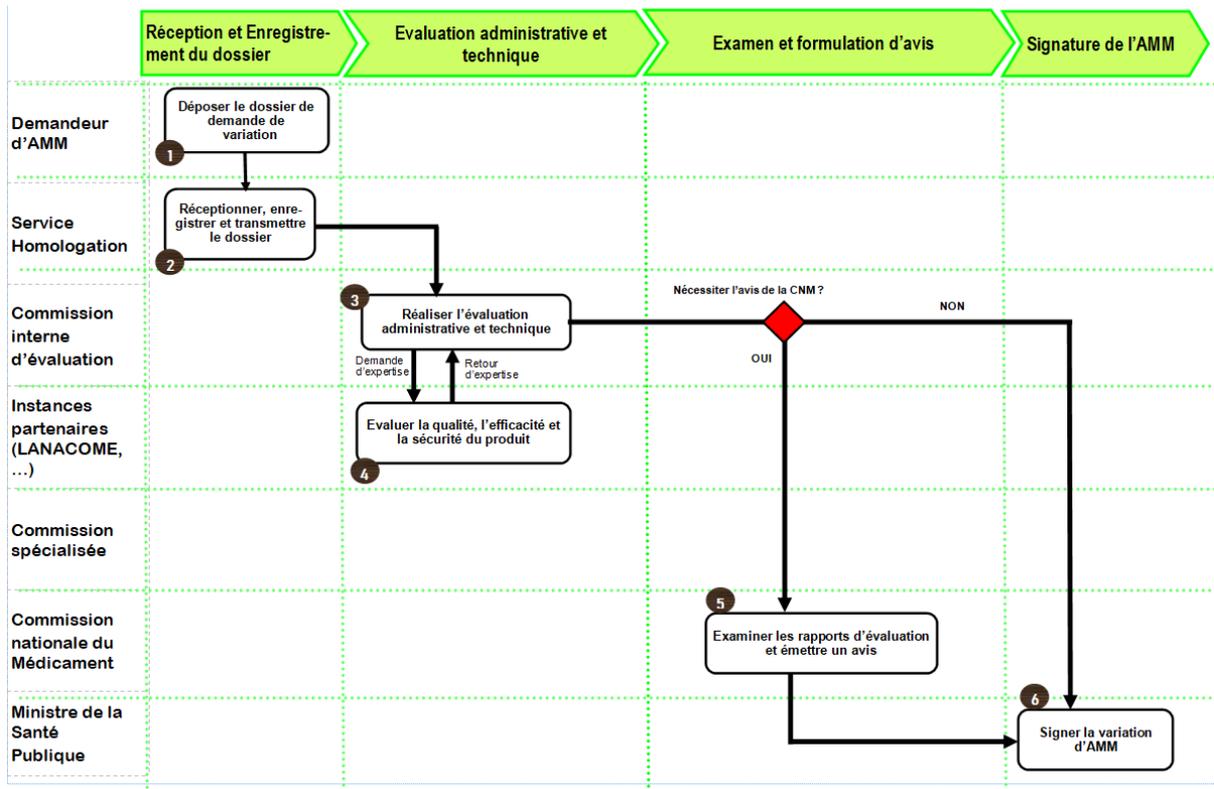
### **3.3 Décision du Ministre de la Santé Publique**

Le Ministre de la Santé Publique est l'autorité chargée de l'approbation éventuelle de toute modification d'Autorisation de Mise sur le Marché.

### **3.4 Recours**

Le demandeur peut faire recours suite à une décision émise par le Ministre en charge de la Santé Publique. Toutefois, le recours doit intervenir dans un délai de trois (03) mois à compter de la date de notification de ladite décision.

### **3.5 Présentation schématique du processus de traitement du dossier de demande de variation**



**Figure 2 :** Procédure de traitement du dossier de demande de variation d'autorisation de mise sur le marché

## 4 ANNEXES

## 4.1 Annexe 1 : Formulaire de demande d'homologation des médicaments

REPUBLIQUE DU CAMEROUN  
PAIX - TRAVAIL - PATRIE  
-----  
MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE  
-----  
SECRETARIAT GENERAL  
-----  
DIRECTION DE LA PHARMACIE, DU  
MEDICAMENT ET DES LABORATOIRES  
-----

REPUBLIC OF CAMEROON  
PEACE – WORK - FATHERLAND  
-----  
MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
-----  
SECRETARIAT GENERAL  
-----  
DEPARTMENT OF PHARMACY, DRUGS  
AND LABORATORIES  
-----

### FORMULAIRE DE DEMANDE D'HOMOLOGATION DES MEDICAMENTS

Type de demande : Octroi  Renouvellement  variation  Extension

Type de produit : Princeps  Générique

N° de dépôt de dossier :

Date de dépôt :

Dénomination spéciale du produit : -----  
-----

Présentation (Forme pharmaceutique ; dosage, conditionnement, ) : -----  
-----

Dénomination(s) Commune(s) Internationale(s) : -----

Liste : -----

Composition qualitative et quantitative complète du produit (Principe(s) actif(s) et Excipient(s)) : -----  
-----  
-----

Classe(s) thérapeutique(s) : -----  
-----  
-----

Indications thérapeutiques du produit : -----  
-----  
-----

Mécanisme d'action du produit : -----  
-----

Voie d'administration : -----  
-----

Nom et Adresse complète du fabricant : -----  
-----  
-----

Nom et Adresse du (des) site(s) de fabrication et du conditionnement : -----  
-----  
-----

Nom et Adresse complète du demandeur : -----  
-----

Nom et Adresse complète du Futur titulaire : -----  
-----

Nom et adresse du représentant au Cameroun : -----  
-----

Nom et adresse du pharmacien (inscrit au tableau de l'Ordre National des Pharmaciens du Cameroun)

interlocuteur au Cameroun : -----

Durée de vie du produit (en mois) : -----

Prix Grossiste Hors Taxe du pays d'origine (FCFA) : -----

Prix Coût Assurance Fret (FCFA) :-----

Fait le, à : -----

Visa :