

## 2 **Monographies de produits finis (PF) contenant des substances** 3 **actives chimiquement définies : principes généraux**

4

5 Ce document a pour objectif de fournir aux utilisateurs des indications sur la façon d'interpréter et  
6 d'appliquer les futures monographies individuelles de produits finis (« monographies PF »). Il doit être lu en  
7 conjonction avec les *Prescriptions générales* de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), ainsi qu'avec la  
8 monographie relative à la forme pharmaceutique considérée et la monographie générale *Préparations*  
9 *pharmaceutiques (2619)*.

10 Les spécifications des monographies reposent sur l'examen des médicaments approuvés dans les Etats membres.  
11 Néanmoins, la capacité des spécifications d'une monographie PF à contrôler correctement la qualité du produit fini  
12 doit être démontrée dans la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Sauf indication contraire, les  
13 monographies PF couvrent (lorsque cela est possible) plusieurs formulations et dosages d'une même forme  
14 pharmaceutique, contenant la même substance active (principe actif).

15 La Commission européenne de Pharmacopée (« la Commission ») élabore exclusivement des  
16 monographies PF pour des produits qui sont autorisés dans au moins un des Etats signataires de la  
17 *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne* et qui contiennent une substance active  
18 couverte par une monographie de la Ph. Eur. (publiée ou inscrite au programme de travail). De même que  
19 pour les autres monographies de la Ph. Eur., l'élaboration et la révision de monographies PF comprend une  
20 procédure d'enquête publique, et prend en compte l'état des connaissances scientifiques et l'ensemble des  
21 médicaments autorisés. Les normes qualité représentées par les monographies ne sont valables que si la  
22 production s'effectue dans le cadre d'un système qualité approprié. Le système qualité doit apporter la garantie  
23 que ces produits satisfont de façon reproductible aux exigences de la Pharmacopée.

24 La Commission a décidé de se consacrer, dans un premier temps, à l'élaboration de monographies portant  
25 sur des produits encore sous brevet, mais présentant un intérêt élevé en matière de santé publique. Il n'est  
26 cependant pas exclu que la Commission envisage d'élaborer également des monographies sur des produits  
27 multisources. Avant toute addition au programme de travail, elle procéderait alors à une évaluation critique  
28 de la question en prêtant tout spécialement attention à :

- 29 • l'utilité de l'élaboration d'une monographie de la Ph. Eur., par exemple, dans l'objectif d'une  
30 harmonisation internationale ou pour des questions de santé publique,
- 31 • l'impact sur d'autres produits déjà enregistrés.

32 **Procédures d'essai.** La formulation et/ou le procédé de fabrication pouvant affecter le choix des  
33 procédures analytiques, il est nécessaire d'apporter la démonstration que les procédures d'essai décrites  
34 dans une monographie PF sont appropriées pour le produit fini considéré. Cette démonstration doit être  
35 documentée dans la demande d'AMM, et l'évaluation des données afférentes fait partie de la procédure  
36 d'AMM.

37 **Spécifications à péremption ou spécifications à libération.** Les spécifications contenues dans les  
38 monographies PF sont applicables pendant toute la durée de conservation. Par ailleurs, en Europe, le

1 demandeur d'une AMM doit proposer des spécifications de libération dans le dossier d'AMM, selon les  
2 législations nationales ou régionales applicables en la matière.

### 3 Différentes sections des monographies PF

#### 4 Titre

5 Le titre est composé de la dénomination de la substance active et de la forme pharmaceutique. S'il existe une  
6 DCI (ou une DCIM dérivée), elle est généralement utilisée comme dénomination de la substance ; en  
7 l'absence de DCI ou de DCIM, il est admis d'utiliser une dénomination non commerciale nationale (BAN, par  
8 exemple) ou une autre dénomination établie appropriée. La désignation adoptée pour la forme  
9 pharmaceutique est issue de la monographie générale couvrant cette forme pharmaceutique et de la liste  
10 des Termes normalisés.

#### 13 Essai des substances apparentées

14 Conformément aux *guidelines* ICH Q6A, *Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug*  
15 *Substances and New Drug Products : Chemical Substances*, et ICH Q3B R2, *Impurities in new drug products*, les  
16 monographies PF limitent les produits de dégradation apparus au cours de la fabrication du produit fini ou  
17 pendant sa durée de vie, y compris les impuretés de synthèse qui sont également des produits de  
18 dégradation. Dans certaines circonstances, il est également nécessaire d'identifier d'autres impuretés de  
19 synthèse dans le produit fini, par exemple lorsqu'elles y sont détectées par l'essai des substances  
20 apparentées à une teneur supérieure au seuil de déclaration spécifié. A cette fin, la monographie PF indique  
21 comment identifier les impuretés de synthèse connues, afin de ne pas les déclarer et de pouvoir les exclure  
22 de la somme des impuretés.

23 Les monographies PF n'ont pas pour objet de contrôler les impuretés de synthèse qui ne sont pas des  
24 produits de dégradation. Toutefois, les méthodes prescrites par la monographie PF peuvent être utilisées  
25 pour contrôler les impuretés de synthèse dont on sait qu'elles sont détectées par la monographie PF, si elles  
26 ont été validées à cette fin.

27 Tout comme dans le cas des monographies de substances actives, les exigences de la Ph. Eur. concernant les produits  
28 finis ne sont pas conçues pour couvrir toutes les impuretés possibles. Il ne faut pas présumer, par exemple, qu'une  
29 impureté non détectable par les essais prescrits est tolérée, si le bon sens et les bonnes pratiques pharmaceutiques  
30 exigent qu'elle soit absente. Des contrôles supplémentaires peuvent donc être requis pour la détection de produits de  
31 dégradation autres que ceux contrôlés par la monographie PF de la Ph. Eur. (par exemple des produits de dégradation  
32 liés à la nature des excipients ou des récipients utilisés, ou associés à un procédé de fabrication différent). Il incombe  
33 au demandeur de l'AMM d'évaluer sur quelles impuretés doivent porter les contrôles. Cette évaluation doit faire  
34 partie du dossier d'AMM instruit par les autorités compétentes.

#### 35 Essai de dissolution

36 Si la monographie PF spécifie une procédure d'essai (conditions opératoires, limites et critères  
37 d'acceptation), celle-ci est d'application obligatoire, sauf indication contraire dans la monographie (« sauf  
38 exception justifiée et autorisée »). L'essai de dissolution et les limites associées doivent être suffisamment  
39 discriminants pour permettre de s'assurer de la reproductibilité de lot à lot et, le cas échéant, de la  
40 reproductibilité par rapport aux lots dont l'efficacité a été établie.

41 L'essai de dissolution décrit dans les monographies PF n'a pas pour objet de servir à démontrer la  
42 bioéquivalence ou à comparer des profils de dissolution en cas de dispense de la démonstration de  
43 bioéquivalence (*biowaiver*) ; il ne peut donc pas remplacer cette démonstration ou comparaison au produit



1 de référence dans le dossier d'AMM. L'essai de dissolution décrit dans les monographies PF est  
2 exclusivement destiné aux contrôles qualité (reproductibilité de lot à lot).

3 Comme exposé dans le *guideline* ICH Q6A, il est admis de remplacer l'essai de dissolution par un essai de  
4 désagrégation dans le cas de produits à dissolution rapide contenant des substances actives de solubilité  
5 élevée sur l'ensemble de l'intervalle physiologique. Lorsqu'une monographie prescrit un essai de  
6 désagrégation au lieu d'un essai de dissolution, les autorités d'enregistrement peuvent exiger qu'il soit  
7 démontré dans le dossier d'AMM que la relation entre désagrégation et dissolution a été établie sur toute  
8 durée de vie du médicament, ou que la désagrégation constitue un essai plus discriminant que la dissolution.  
9 Le choix entre essai de dissolution ou essai de désagrégation est supposé être fondé dans le dossier d'AMM  
10 sur des données de développement relatives à la robustesse de la formulation et du procédé de fabrication  
11 (réf. ICH Q6A).

## 12 **Impuretés**

13 Cette section répertorie toutes les impuretés, quelle qu'en soit l'origine, dont on sait qu'elles sont détectées  
14 par les essais de la monographie.

15 La dénomination des impuretés déjà répertoriées dans la monographie de la substance active reste  
16 inchangée. Les impuretés spécifiquement associées au produit fini sont désignées par la mention « FP »  
17 suivie d'une lettre de l'alphabet, pour éviter toute confusion avec les impuretés mentionnées dans la  
18 monographie de la substance active.

19