

Guide d'achat et de fourniture de produits de santé maternelle, néonatale et infantile conformes aux normes de qualité



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE

REMERCIEMENTS

Le présent guide a été préparé par Mark Laws, Alessandra Fleurent, Alessandra Tomazzini et révisé par Lester Chinery de Concept Foundation pour le compte du projet Global Health Supply Chain – Procurement and Supply Management, GHSC-PSM (Chaîne d’approvisionnement sanitaire mondiale - Gestion des achats et des approvisionnements). L’équipe tient à exprimer sa reconnaissance pour les recherches effectuées par le regretté Ian Hayter en amont de la rédaction de ce guide. Nous aimerions également remercier tout particulièrement Beth Yeager (GHSC-PSM), Helen Petach et Debbie Armbruster de l’Agence américaine pour le développement international (USAID), ainsi que Lawrence Evans et d’autres collègues du programme Promoting the Quality of Medicines de la pharmacopée américaine pour leurs contributions et commentaires inestimables, qui ont contribué à orienter le rapport.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

GLOSSAIRE

MODULE I ASSURANCE QUALITÉ DE L'APPROVISIONNEMENT

MODULE II APPROCHE PROGRAMMATIQUE DE L'ASSURANCE QUALITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ MATERNELLE, NÉONATALE ET INFANTILE

MODULE III INFORMATIONS TECHNIQUES SUR LES PRODUITS DE SMNI D'IMPORTANCE VITALE

OXYTOCINE

ANNEXE SUR L'OCYTOCINE

1^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

CARBÉTOCINE THERMOSTABLE

ANNEXE SUR CARBÉTOCINE THERMOSTABLE

1^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

MISOPROSTOL

ANNEXE SUR LE MISOPROSTOL

1^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

SULFATE DE MAGNÉSIUM

ANNEXE SUR LE SULFATE DE MAGNÉSIUM

1^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

HYDRALAZINE

Guide d'achat et de fourniture de produits de santé maternelle, néonatale et infantile conformes aux normes de qualité

HYDRALAZINE ANNEXE

1^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

MÉTHYLDOPA

ANNEXE CONCERNANT LA MÉTHYLDOPA

1^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

ACIDE TRANEXAMIQUE

ANNEXE RELATIVE À L'ACIDE TRANEXAMIQUE

1^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

GENTAMICINE

ANNEXE : LA GENTAMICINE

1^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

DIGLUCONATE DE CHLORHEXIDINE À 7,1 %

ANNEXE SUR LE DIGLUCONATE DE CHLORHEXIDINE À 7,1 %

1^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

AMOXICILLINE

ANNEXE SUR L'AMOXICILLINE

1^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

SOLUTÉ DE RÉHYDRATATION

ANNEXE SUR LES SOLUTÉS DE RÉHYDRATATION ORALE

1^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

ZINC

ANNEXE SUR LE ZINC

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

ANNEXE SUPPLÉMENTAIRE : LES MEILLEURES PRATIQUES EN MATIÈRE D'APPROVISIONNEMENT DECENTRALISÉ DE PRODUITS DE SANTÉ MATERNELLE, NÉONATALE ET INFANTILE DANS LE SECTEUR PUBLIC

INTRODUCTION

Le *Guide d'achat et de fourniture de produits de santé maternelle, néonatale et infantile conformes aux normes de qualité* vise à aider les agences d'approvisionnement (AA) à mettre en place un système d'assurance qualité (AQ) pour l'achat de produits de santé maternelle, néonatale et infantile (SMNI). Il fournit des informations exhaustives sur les exigences particulières à satisfaire pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits de SMNI tout au long de la chaîne logistique jusqu'à leur utilisation par les patients.

L'achat de produits de qualité est l'une des mesures les plus importantes pour assurer la protection des patients. Les agences d'approvisionnement doivent donc établir et pérenniser un système d'assurance qualité conforme au *Système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement* (MQAS, Model Quality Assurance System for Procurement Agencies) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).^{1,2}

La qualité d'un produit pharmaceutique doit être évaluée en fonction de normes internationales. Idéalement, les agences d'approvisionnement doivent se baser sur la présélection de l'OMS, l'approbation de l'autorité de réglementation affiliée (SRA, Stringent Regulatory Authority) ou la recommandation du comité d'experts de l'OMS pour s'assurer de la qualité des produits pharmaceutiques qu'elles achètent. En réalité, cependant, de nombreux produits de SMNI ne sont pas couverts par les mécanismes de présélection ou d'examen par un comité d'experts de l'OMS ; et bien qu'il existe des produits de SMNI approuvés par une autorité de réglementation affiliée (SRA), beaucoup ne sont disponibles que dans les pays développés ou sont proposés à des prix non concurrentiels sur le marché mondial. Si les produits présélectionnés par l'OMS, approuvés par une SRA et recommandés par un comité d'experts sont absents ou insuffisants, les agences d'approvisionnement ont deux possibilités pour pouvoir bénéficier des produits pharmaceutiques qu'elles veulent acheter :

- S'appuyer sur l'évaluation menée par l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique, qui doit toutefois être considérée avec prudence étant donné que de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire ont des systèmes de réglementation faibles et peuvent ne pas évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques selon des normes rigoureuses ;

¹ Organisation mondiale de la Santé. 2014. « Système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement. » Annexe 3 dans *Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques*. Quarante-huitième rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 986. Genève : OMS. Consultable à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21960fr/s21960fr.pdf>

² Organisation mondiale de la Santé. 2014. « Outil d'évaluation des AA fondé sur le Système modèle d'assurance de la qualité pour AA : aide-mémoire pour les inspections. » Annexe 4 dans *Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques*. Quarante-huitième rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 986. Genève : OMS. Consultable à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21961fr/s21961fr.pdf>

- Mettre en place leurs propres procédures d'évaluation conformément aux normes internationales, ce qui exige des ressources et capacités souvent indisponibles dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Compte tenu de ces limites, il est nécessaire d'adopter une approche pragmatique pour assurer la qualité des produits de SMNI achetés par les agences d'approvisionnement afin d'optimiser l'efficacité globale des mécanismes existants (présélection par l'OMS, approbation par une SRA, recommandation par un comité d'experts, approbation par une autorité nationale de réglementation pharmaceutique, évaluation interne).³ Cette approche consiste à recourir à une évaluation abrégée tenant compte des autorités nationales de réglementation pharmaceutique reconnues et à appliquer différentes mesures de contrôle de la qualité et de surveillance avant l'expédition, après l'expédition et après la mise sur le marché. Cette approche devrait permettre aux agences d'approvisionnement d'accéder à d'autres produits de SMNI de qualité que ceux recommandés par la présélection de l'OMS, des SRA ou des comités d'experts.

Dans certains pays, les produits de SMNI sont achetés via des marchés publics centralisés, généralement gérés par les magasins médicaux centraux d'un pays ou par la division autorisée des achats et des approvisionnements gouvernementaux du ministère de la Santé. Cependant, dans de nombreux contextes, lorsque les médicaments ne sont pas disponibles dans la chaîne d'approvisionnement du secteur public, les établissements de santé les achètent directement auprès de grossistes privés et de pharmacies de détail. Pour plus d'informations, [le guide des meilleures pratiques en matière d'approvisionnement infranational de produits de SMNI dans le secteur public](#) fournit des bonnes pratiques et des études de cas sur l'achat de médicaments et de fournitures de SMNI de qualité garantie et à faible coût dans des contextes décentralisés.

L'objectif à long terme doit être de renforcer les capacités des agences d'approvisionnement des pays à revenu faible ou intermédiaire afin qu'elles soient en mesure de présélectionner les produits qu'elles souhaitent acheter selon des normes rigoureuses

Ce guide est divisé en trois modules :

- **Le module I** décrit le processus global d'assurance de la qualité pour les achats conformément au Système modèle d'assurance de la qualité (MQAS) de l'OMS, notamment la présélection (sélection) des produits et laboratoires pharmaceutiques, l'achat de produits présélectionnés, la réception et le stockage des produits achetés, la distribution des produits reçus et la réévaluation (surveillance) des produits et laboratoires pharmaceutiques.
- **Le module II** présente une approche pragmatique pour assurer la qualité des produits de SMNI que les agences d'approvisionnement à ressources limitées peuvent mettre en œuvre lorsqu'elles évaluent les produits à présélectionner et à acheter.
- **Le module III** fournit des informations techniques utiles sur les produits de SMNI d'importance vitale déterminés par la Commission des Nations Unies sur les produits d'importance vitale pour les femmes et les enfants (UNCoLSC) que les agences d'approvisionnement peuvent utiliser pour établir les spécifications techniques des produits à présélectionner.

³ Moore, T., D. Lee, N. Konduri et L. Kasonde. 2012. *Assuring the Quality of Essential Medicines Procured with Donor Funds*. Health, Nutrition and Population (HNP) discussion paper. Washington, DC : La Banque mondiale. Organisation mondiale de la Santé. n.d.

GLOSSAIRE

Les définitions ci-après s'appliquent aux termes utilisés dans le présent guide. Ces termes peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

ACHAT : Le processus d'achat ou d'acquisition de tout produit pharmaceutique. Dans le présent guide, on entend par *achat* la présélection des produits et des fabricants par le biais d'une procédure de sélection comprenant une *présélection* (voir ci-dessus) et un suivi continu de celle-ci par la suite, l'achat des produits présélectionnés auprès des fabricants présélectionnés (liés au produit spécifique) par le biais de mécanismes d'achat, de stockage et de distribution définis.

AGENCE D'APPROVISIONNEMENT : Dans le présent guide, on entend par agence d'approvisionnement toute organisation, notamment publique nationale, qui achète des produits pharmaceutiques ou qui participe à leur *présélection* (voir ci-dessus), leur achat, leur stockage et leur distribution.

APPEL À MANIFESTATION D'INTÉRÊT (AMI) : Invitation des parties intéressées (par exemple, les fabricants ou autres fournisseurs) à soumettre une manifestation d'intérêt à l'agence d'approvisionnement avant une date limite spécifiée à participer à la procédure de présélection pour un ou plusieurs produits spécifiques. La manifestation d'intérêt doit être accompagnée des informations requises sur les produits concernés.

ASSURANCE QUALITÉ : L'assurance de la qualité est un concept très large qui couvre toutes les questions qui, individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. C'est l'ensemble des dispositions prises dans le but de garantir que la qualité des produits pharmaceutiques est conforme à l'usage auquel ils sont destinés.

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) : Également appelée permis de fabrication ou certificat d'homologation. Document juridique établi par l'autorité de réglementation pharmaceutique compétente pour la mise sur le marché ou la libre distribution d'un médicament dans le pays concerné, après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. En ce qui concerne la qualité, ce document établit entre autres la composition et la formulation détaillées du médicament, ainsi que les exigences relatives à sa qualité et ses composants. Il comprend aussi des informations sur le conditionnement, l'étiquetage, les conditions de stockage, la conservation et les conditions d'utilisation approuvées.

AUTORITÉ DE RÉGLEMENTATION AFFILIÉE OU SRA (STRINGENT REGULATORY AUTHORITY) : Autorité de réglementation appartenant à l'une des catégories suivantes :

- a) membre de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) antérieurement au 23 octobre 2015, à savoir : la US Food and Drug Administration, la Commission européenne et le ministère de la Santé, du travail et des affaires sociales du Japon, notamment son agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMDA) ;

- b) observateur de la CIH antérieurement au 23 octobre 2015, à savoir : l'Association européenne de libre-échange (AELE), qui est représentée par SwissMedic et Santé Canada ;
- c) autorité de réglementation associée à la CIH en vertu d'un contrat de reconnaissance mutuelle juridiquement contraignant, antérieurement au 23 octobre 2015, à savoir : l'Australie, l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège.

AUTORITÉ NATIONALE DE RÉGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE (ANRP) :

Organisme national qui gère l'ensemble des activités de réglementation des médicaments, y compris, à tout le moins, toutes les fonctions suivantes, conformément à la législation nationale sur les médicaments :

- Autorisation de mise sur le marché de nouveaux produits et de variantes de produits existants
- Inspection relative aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF)
- Inspection et octroi de permis aux fabricants, aux grossistes et aux distributeurs
- Essais en laboratoire à des fins de contrôle de la qualité
- Surveillance des événements indésirables liés aux médicaments (pharmacovigilance)
- Contrôle des essais cliniques
- Surveillance de la qualité des produits médicaux après leur mise sur le marché
- Information sur les médicaments et promotion de l'utilisation rationnelle des médicaments
- Opérations de contrôle

BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION (BPD) : Partie de l'assurance qualité qui vise à préserver la qualité d'un produit pharmaceutique au moyen du contrôle adéquat des nombreuses activités liées à la distribution et qui vise à protéger le système de distribution contre la contrefaçon, les produits pharmaceutiques non approuvés, importés illégalement, volés, contrefaits, non conformes, falsifiés ou portant une fausse marque.

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) : Partie de l'assurance qualité qui garantit que les produits sont toujours fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité appropriées à leur utilisation prévue et conformément aux exigences de l'autorisation de mise en marché.

BONNES PRATIQUES DE STOCKAGE (BPS) : Partie de l'assurance qualité qui vise à préserver la qualité des produits pharmaceutiques au moyen de contrôles adéquats pendant toute la durée du stockage.

CERTIFICAT D'ANALYSE : Liste des méthodes d'analyse appliquées à un échantillon en particulier, avec les résultats obtenus, et les critères d'acceptation. Il indique si l'échantillon est conforme ou non à la spécification.

CERTIFICAT DE PRODUIT PHARMACEUTIQUE (CPP) : Certificat délivré pour un seul produit dans le format recommandé par l'OMS qui établit le statut du produit pharmaceutique et celui du demandeur du certificat dans le pays exportateur. Il est délivré par l'autorité compétente du pays exportateur conformément aux exigences de l'autorité compétente du pays importateur.

COMITÉ D'EXPERTS : Organe consultatif indépendant d'experts techniques coordonné par l'OMS. Il s'agit d'un service destiné aux agences d'approvisionnement ou de financement. Ce comité évalue les risques associés à la qualité des produits pharmaceutiques qui ne répondent pas encore à toutes les exigences de qualité rigoureuses et, sur la base de critères scientifiques transparents, fournit des conseils visant à éclairer la prise de décisions concernant les achats de courte durée.

DOCUMENT TECHNIQUE COMMUN (CTD) : Format commun de transmission d'informations sur la qualité, la sécurité et l'efficacité aux autorités de réglementation et qui est utilisé dans les pays membres de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (CIH) et qui a été adopté par d'autres pays non membres. Le CTD se compose de cinq modules. Le module 1 est spécifique à une région et les modules 2 à 5 sont communs à toutes les régions. Le module 1 contient des informations administratives et thérapeutiques. Le module 2 contient les résumés du CTD, à savoir le résumé des données sur la qualité, l'aperçu et le résumé des données non cliniques, ainsi que l'aperçu et le résumé des données cliniques. Le module 3 contient des données détaillées sur la qualité, le module 4 contient les rapports d'études non cliniques et le module 5 contient les rapports d'études cliniques, qui servent de base aux résumés du CTD.

CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR L'HARMONISATION DES EXIGENCES TECHNIQUES RELATIVES À L'HOMOLOGATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES À USAGE HUMAIN (CIH) : Initiative regroupant des organismes de réglementation et des experts de l'industrie pharmaceutique des États-Unis, d'Europe et du Japon qui a été mise en place pour formuler des recommandations sur les moyens d'harmoniser davantage l'interprétation et l'application des lignes directrices et exigences techniques relatives à l'homologation des produits afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et dont la qualité est garantie soient élaborés et homologués de la manière la plus économique possible en termes de ressources.

CONTRÔLE QUALITÉ : Le contrôle qualité porte sur l'échantillonnage, les spécifications et les essais, ainsi que sur la documentation et les procédures d'acceptation/rejet de l'agence d'approvisionnement qui garantissent que les essais nécessaires et pertinents sont effectués et que l'utilisation, la vente ou la fourniture des matières premières, des produits intermédiaires et des produits finis ne sont pas autorisées tant que leur qualité n'a pas été jugée satisfaisante.

DISTRIBUTION : L'acquisition, l'achat, la détention, le stockage, la vente, l'approvisionnement, l'importation, l'exportation ou le transport de produits pharmaceutiques, à l'exception de la distribution ou de la fourniture de produits pharmaceutiques directement à un patient ou à son aidant.

DOSSIER D'INFORMATION SUR LE PRODUIT : Informations sur les produits pharmaceutiques que les fabricants ou les fournisseurs présentent sous l'une des formes spécifiées dans les directives de l'agence d'approvisionnement pour obtenir une présélection de leurs produits.

DURÉE DE CONSERVATION : Période pendant laquelle un produit pharmaceutique, s'il est stocké comme il est indiqué sur l'étiquette, devrait demeurer conforme aux spécifications déterminées par les études de stabilité effectuées sur un certain nombre de lots du produit. La durée de conservation sert à établir la date de péremption de chaque lot.

EXAMEN DE LA QUALITÉ DES PRODUITS : Examens périodiques ou continus de la qualité de tous les médicaments autorisés, y compris les médicaments destinés à l'exportation seulement, qui sont effectués dans le but de vérifier la cohérence du processus existant, la pertinence des spécifications actuelles pour les matières premières et les produits finis, de déceler des tendances et d'identifier les améliorations nécessaires au produit et aux processus. Ces examens doivent normalement être effectués et documentés tous les ans, en tenant compte des examens antérieurs. L'examen de la qualité des produits est une exigence de BPF énoncée au chapitre I portant sur le système qualité pharmaceutique de la directive de BPF du Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S).

FABRICANT : Société effectuant des opérations comme la production, le conditionnement, le reconditionnement, l'étiquetage et le réétiquetage de produits pharmaceutiques.

FABRICANT SOUS-TRAITANT : Fabricant chargé d'une partie de la fabrication pour le compte du fabricant principal.

FABRICATION : Toutes les opérations d'achat de matières et de produits pour la production, le contrôle de la qualité, la mise sur le marché, le stockage et la distribution des produits pharmaceutiques, ainsi que les contrôles connexes.

FOURNISSEUR : Personne ou entité qui fournit des produits ou équipements pharmaceutiques sur demande. Les fournisseurs peuvent être des agents, des courtiers, des distributeurs, des fabricants ou des négociants. Dans la mesure du possible, les fournisseurs doivent être autorisés par une autorité compétente.

LIBÉRATION DES LOTS : Processus effectué par l'unité d'assurance de la qualité du fabricant qui consiste à mettre sur le marché un lot d'un principe actif ou d'un produit pharmaceutique fini (PPF) à partir d'un examen de tous les registres de fabrication et de contrôle visant à déterminer la conformité avec toutes les procédures et spécifications écrites approuvées.

MÉDICAMENTS FALSIFIÉS : Produits pharmaceutiques dont l'identité, la composition ou la source sont délibérément ou frauduleusement déformées.

MÉDICAMENTS NON CONFORMES : Les médicaments non conformes sont des produits pharmaceutiques qui ne répondent pas aux normes de qualité ou aux spécifications auxquels ils sont soumis, ou aux deux. Chaque produit pharmaceutique fabriqué doit être conforme aux normes et spécifications d'assurance qualité, au moment de sa mise sur le marché et pendant toute sa durée de conservation, conformément aux exigences de la juridiction dans laquelle il est utilisé. Normalement, ces normes et spécifications sont examinées, évaluées et approuvées par l'autorité nationale ou régionale de réglementation des médicaments compétente avant que la mise sur le marché du produit ne soit autorisée.

MÉDICAMENTS NON HOMOLOGUÉS : Produits pharmaceutiques qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation et/ou d'une approbation par l'autorité nationale ou régionale de réglementation des médicaments pour le marché sur lequel ils sont commercialisés/distribués ou utilisés, sous réserve des conditions autorisées par la réglementation et la législation nationales ou régionales.

PROGRAMME DE COOPÉRATION EN MATIÈRE D'INSPECTION PHARMACEUTIQUE (PIC/S) : Accord informel non contraignant de coopération entre les autorités de réglementation concernées par les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) de produits médicaux à usage humain ou vétérinaire. Il est ouvert à toute autorité ayant un système rigoureux d'inspection des BPF. Ce programme vise à harmoniser les procédures

d'inspection dans le monde entier en élaborant des normes communes dans le domaine des BPF et en offrant des possibilités de formation aux inspecteurs. Il vise également à faciliter la coopération et la mise en réseau entre les autorités compétentes et les organisations régionales et internationales, renforçant ainsi la confiance mutuelle.

PHARMACOVIGILANCE : La science et les activités liées à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments.

PRÉSÉLECTION : Les activités entreprises pour définir un besoin de produit ou de service, solliciter des manifestations d'intérêt de la part des entreprises à fournir le produit ou le service, et examiner le produit ou le service offert par rapport aux spécifications et à l'établissement où le produit ou le service est élaboré par rapport aux normes communes des bonnes pratiques de fabrication (BPF). L'inspection du produit ou du service et de l'établissement où il est élaboré est effectuée par des inspecteurs formés et qualifiés conformément aux normes communes reconnues. Une fois que le produit est approuvé et que l'établissement reçoit l'autorisation de distribuer le produit ou le service spécifié, les autres agences d'approvisionnement en sont informées. La présélection est obligatoire pour tous les produits pharmaceutiques, quels que soient leur composition et leur lieu de fabrication/homologation, mais la quantité et le type d'informations que le fournisseur doit fournir à l'agence d'approvisionnement aux fins d'évaluation peuvent être différents.

PRINCIPE ACTIF : Substance ou composé destiné à la fabrication d'un produit pharmaceutique en tant que composé actif à visée thérapeutique (principe).

PRODUIT D'ORIGINE : Généralement, le produit pharmaceutique dont la mise sur le marché a été autorisée en premier (généralement en tant que produit breveté) sur la base d'une documentation prouvant son efficacité, son innocuité et sa qualité.

PRODUIT DE RÉFÉRENCE : Produit pharmaceutique avec lequel le produit multisource est destiné à être interchangeable dans la pratique clinique. Le produit de référence est normalement le produit d'origine pour lequel l'efficacité, la sécurité et la qualité ont été établies. Si le produit d'origine n'est plus commercialisé dans la juridiction, le principe de sélection décrit dans le document *Guidance on the Selection of Comparator Pharmaceutical Products Equivalence Assessment of Interchangeable Multisource (Generic) Products* (Série des rapports techniques de l'OMS, n° 992, annexe 8 [2015]) doit être utilisé pour identifier un autre produit comparable approprié.

PRODUIT PHARMACEUTIQUE : Toute substance ou combinaison de substances commercialisée ou fabriquée pour être commercialisée ou fabriquée dans le but de traiter ou de prévenir une maladie chez l'humain, ou en vue d'établir un diagnostic médical chez l'humain, ou de rétablir, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'humain.

PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI (PPF) : Forme galénique finie d'un produit pharmaceutique qui a subi toutes les étapes de fabrication et qui est conditionné, étiqueté et prêt à être utilisé.

RAPPEL : Procédé de retrait ou de rappel d'un équipement pharmaceutique de la chaîne de distribution en raison de défauts dans les matières ou de plaintes graves. Le rappel peut être effectué par le fabricant, l'importateur, le grossiste, le distributeur ou un organisme responsable.

RAPPEL DE PRODUITS : Processus de retrait ou de rappel d'un produit pharmaceutique de la chaîne de distribution pharmaceutique en raison de défauts dans le produit, de plaintes

d'événements indésirables graves liés au produit et/ou de suspicion de falsification. Le rappel peut être effectué par le fabricant, l'importateur, le grossiste, le distributeur ou un organisme responsable.

SPÉCIFICATIONS : Liste d'essais, de références à des méthodes d'analyse et de critères d'acceptation appropriés qui sont des limites numériques, des intervalles ou d'autres critères liés au produit décrit. Elle établit l'ensemble des critères auxquels une substance ou une matière doit se conformer pour être considérée comme acceptable pour l'usage auquel elle est destinée. Par « conformité aux spécifications », on entend que la substance ou la matière, lorsqu'elle est testée selon les méthodes d'analyse énumérées, satisfait aux critères d'acceptation énumérés.

TRAITEMENT DES PLAINTES : Processus de réception, d'enregistrement et d'investigation des plaintes et de mise en œuvre de mesures correctives et préventives appropriées en réponse à toute plainte ou autre information concernant des produits potentiellement défectueux reçus par une entreprise conformément aux BPF.

VARIATION : Changement apporté à un aspect d'un produit pharmaceutique, notamment : un changement d'utilisation d'une matière première ; un changement de formulation, de méthode ou de lieu de fabrication ; ou une modification des spécifications applicables au produit fini et aux composants, au contenant, ainsi qu'à l'étiquetage du contenant et aux informations sur le produit. Les variations peuvent être classées comme suit :

- Les variations majeures sont des changements qui peuvent avoir des effets importants sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité globales du produit pharmaceutique fini (PPF). Les fabricants doivent soumettre à l'autorité de réglementation les données à l'appui des modifications requises. L'acceptation préalable de l'autorité de réglementation est requise avant que les changements puissent être mis en œuvre.
- Les variations mineures sont des changements qui peuvent avoir des effets négligeables sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité globales du produit pharmaceutique fini (PPF). Les fabricants doivent répondre à toutes les conditions prescrites pour la modification et soumettre la documentation requise à l'autorité de réglementation. Ces variations mineures peuvent être mises en œuvre si aucune lettre d'opposition n'a été émise dans le délai indiqué par l'autorité de réglementation. Si des questions se posent au cours de la période spécifiée, le changement ne peut être mis en œuvre qu'après réception d'une lettre d'acceptation de l'autorité de réglementation.
- Les notifications sont des changements qui peuvent avoir des effets négatifs négligeables ou nuls sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité globales du PPF. Ces notifications ne nécessitent pas d'acceptation préalable, mais doivent être documentées dans la notification à l'autorité de réglementation immédiatement après la mise en œuvre (notification immédiate) ou dans les 12 mois suivant la mise en œuvre (notification annuelle), en fonction des types de modifications, comme indiqué par l'autorité de réglementation.

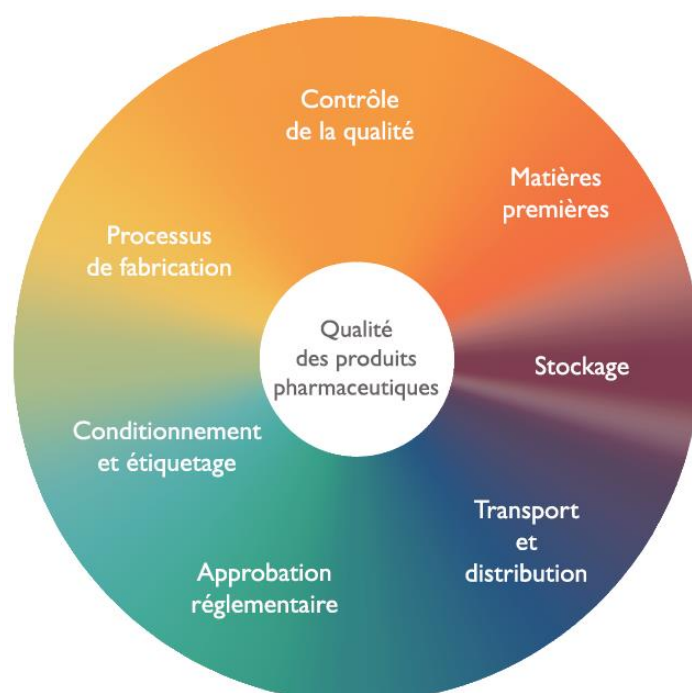
MODULE I
ASSURANCE QUALITÉ
DE L'APPROVISIONNEMENT

MODULE I

ASSURANCE QUALITÉ DE L'APPROVISIONNEMENT

L'assurance de la qualité (AQ) est un concept très large couvrant toutes les questions qui, individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. C'est l'ensemble des dispositions prises dans le but de garantir que la qualité des produits pharmaceutiques est conforme à l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance qualité intègre donc plusieurs facteurs et fait partie intégrante de toutes les activités clés de la chaîne d'approvisionnement des produits (figure 1).

Figure 1 : Facteurs déterminants de la qualité des produits pharmaceutiques dans la chaîne d'approvisionnement



Les facteurs déterminants de la qualité des produits pharmaceutiques dans la chaîne d'approvisionnement et les méthodes d'assurance de la qualité correspondantes peuvent se décliner comme suit.

Matières premières

La qualité des matières premières utilisées pour la fabrication d'un produit pharmaceutique est un élément essentiel de la qualité du produit fini. Par conséquent, l'origine et la qualité des matières premières (composants actifs et inactifs) doivent être évaluées de façon à s'assurer qu'elles répondent à des normes de qualité réglementaires et internationales.

Contrôle de la qualité

Le produit pharmaceutique fini (PPF) doit subir des contrôles de la qualité réalisés en interne par le fabricant avant toute demande d'homologation. Ensuite, une fois le produit approuvé, chaque lot mis sur le marché doit disposer d'un certificat d'analyse. En outre, lorsque le fabricant a été sélectionné pour les achats, le produit pharmaceutique doit subir des inspections aléatoires réalisées avant et après l'expédition par l'agence d'approvisionnement, par l'intermédiaire d'un inspecteur indépendant faisant appel à un laboratoire indépendant de contrôle de la qualité présélectionné par l'OMS ou certifié ISO:IEC 17025. Les contrôles réalisés avant et après l'expédition permettent de s'assurer que le produit pharmaceutique est conforme aux normes appliquées par l'agence d'approvisionnement et ses exigences réglementaires.

Processus de fabrication

Le lieu et le processus de fabrication du produit pharmaceutique doivent respecter les exigences de bonnes pratiques de fabrication (BPF) sanctionnées par un certificat et/ou un rapport d'inspection des BPF émis par l'équipe de présélection des médicaments de l'OMS (PQTm, Prequalification Team: Medicines), une SRA, les inspecteurs d'un membre du Programme de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S), ou encore une autorité nationale de réglementation pharmaceutique (ANRP) ou une initiative régionale d'harmonisation de l'homologation reconnue.

Conditionnement et étiquetage

Les composants du conditionnement doivent être adaptés en termes d'innocuité des matières, de compatibilité de celles-ci avec le produit fini et de protection contre l'humidité et la lumière, de façon à garantir la qualité du produit pendant le transport et le stockage. Les étiquettes et les informations sur le produit destinées aux professionnels de santé et aux utilisateurs finaux doivent être fournies au format approprié et respecter les exigences réglementaires du pays où le produit sera utilisé. Si le produit est sensible à la chaleur, les étiquettes doivent contenir des informations sur le stockage au froid.

Approbation réglementaire

Le produit pharmaceutique doit obtenir des approbations réglementaires de la part des ANRP du pays d'origine et du pays de destination, de façon à démontrer qu'il répond à des normes acceptables de sécurité, d'efficacité et de qualité. Par ailleurs, l'approbation réglementaire d'une SRA, la présélection de l'OMS et la recommandation d'achat d'un comité d'experts sont de bons indicateurs que la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit pharmaceutique sont garanties.

Transport et distribution

Le produit pharmaceutique doit être transporté et distribué de façon à maintenir des conditions de stockage appropriées (par exemple, température contrôlée, protection des conditions ambiantes). Le système logistique doit assurer l'accès et la disponibilité de ces processus sans compromettre la qualité.

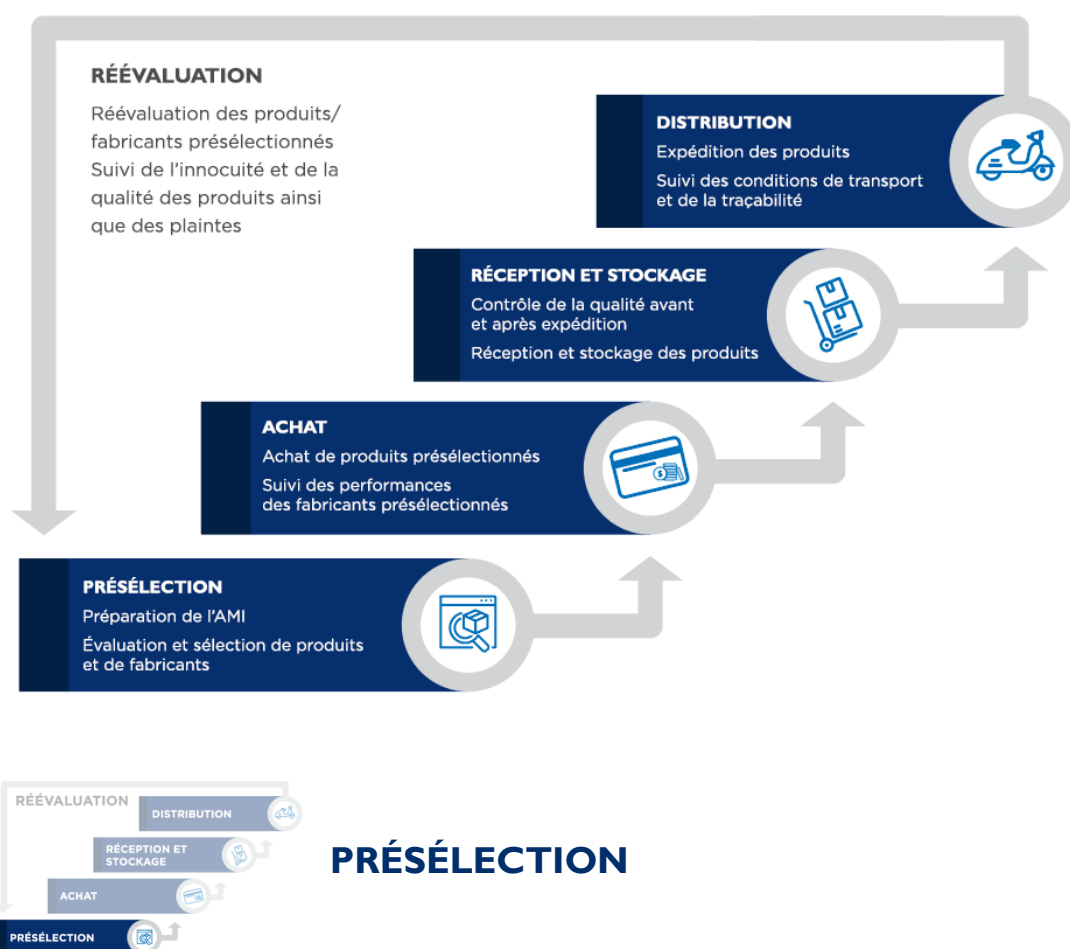
Stockage

Le produit pharmaceutique doit être stocké dans les conditions appropriées déterminées à partir des résultats des essais de stabilité, afin d'éviter toute modification de la qualité susceptible de nuire à la sécurité et/ou l'efficacité du produit fini devant être administré à la population ou consommé par elle. Lorsque des conditions de stockage particulières sont requises (par exemple, chaîne du froid), elles doivent être fournies, vérifiées et surveillées et les registres associés tenus.

Selon le MQAS de l'OMS, l'assurance de la qualité englobe toutes les étapes en matière d'achats de produits pharmaceutiques, comme le montre la figure 2. Dans le processus d'achat, l'assurance de la qualité vise principalement à faire en sorte que seuls des produits pharmaceutiques sûrs, efficaces, de qualité garantie et conformes aux normes internationales soient achetés et *que leur qualité soient maintenue* jusqu'à leur fourniture aux utilisateurs finaux.

Les méthodes d'assurance de la qualité conseillées à chaque étape des achats de produits pharmaceutiques (figure 2) aideront les agences d'approvisionnement à s'assurer que ces achats sont effectués conformément au MQAS de l'OMS. La mise en œuvre d'un système efficace d'assurance de la qualité lors des achats contribuera à limiter les risques d'acquérir des médicaments falsifiés ou non conformes et à éviter toute détérioration ultérieure afin de réduire potentiellement les plaintes liées aux produits et des rappels de produits, les pertes financières et, plus important encore, le risque de nuire à la santé des patients.

Figure 2 : Cadre d'assurance de la qualité pour l'achat de produits pharmaceutiques



La présélection est un des éléments essentiels permettant de garantir l'achat et la fourniture de produits pharmaceutiques de qualité. La présélection comprend les activités entreprises pour définir le besoin d'un produit, demander aux fabricants de manifester leur intérêt à fournir le produit, évaluer le produit offert par rapport aux spécifications et évaluer l'établissement où le produit est fabriqué par rapport aux normes des BPF.

La liste des produits présélectionnés provenant d'un site de fabrication particulier est établie après l'évaluation des produits et l'inspection du site. La tenue de cette liste permet de garantir l'acquisition de produits de qualité provenant de sources qualifiées.

L'agence d'approvisionnement doit disposer d'un personnel formé et qualifié pour effectuer les tâches de présélection décrites dans le MQAS de l'OMS. Elle doit élaborer un document décrivant la politique et les procédures de présélection, y compris les normes et critères retenus dans l'évaluation des informations sur les produits et des sites de fabrication. Le personnel chargé de la présélection doit connaître les principes de l'assurance qualité, de façon à pouvoir prendre des décisions en matière de qualité.

Si l'activité de présélection est confiée à un autre organisme (par exemple, un comité d'experts, des évaluateurs externes ou un laboratoire de contrôle de la qualité), elle doit faire l'objet d'un accord écrit entre les deux parties. Le donneur d'ordre doit

s'assurer que le sous-traitant répond aux critères de qualification exigés. L'accord écrit concernant l'exécution des tâches et le mandat des évaluateurs sous contrat doit avoir été signé avant le début de l'activité.

Principales étapes du processus de présélection

La figure 3 présente les étapes clés du processus de présélection. Les méthodes d'assurance qualité de chaque étape du processus de présélection sont décrites ci-dessous.

Figure 3 : Processus de présélection



ÉTAPE 1

Demande d'informations



Préparer la manifestation d'intérêt incluant les caractéristiques du produit
Définir les procédures de présentation

✦ **Créer une liste de caractéristiques du produit**

L'agence d'approvisionnement doit établir une liste ou un catalogue de produits, identifiés par leur dénomination commune internationale (DCI), en vue de leur achat, en se fondant sur les besoins, la liste nationale des médicaments essentiels et la *liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels*.¹ L'entité ou la personne chargée de la présélection préparera les spécifications techniques du (des) produit(s) à présélectionner. Ces spécifications doivent être détaillées, claires et sans ambiguïté pour éviter qu'un dossier qui ne correspond pas aux produits à acheter ne soit inutilement présenté et traité.

Les caractéristiques du produit doivent préciser, au minimum :

- le nom du principe actif/la dénomination commune internationale (DCI) ;
- le dosage ;
- la forme galénique (voie d'administration) ;
- les principales matières du conditionnement ;
- la taille du conditionnement ;
- la conservation ;

¹ Organisation mondiale de la Santé. n.d. *Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels*. Genève : OMS. Consultable à l'adresse <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr/>

- les exigences en matière d'étiquetage.

Les spécifications techniques recommandées pour les principaux produits de SMNI sont indiquées dans le module III du présent guide.

De plus, pour être admissible à l'approvisionnement et à la fourniture, le produit doit également être approuvé par l'ANRP, tant dans le pays d'origine que dans le pays où il sera utilisé.

✦ Définir les quantités

Toutes les demandes de produits doivent indiquer les quantités. Le personnel responsable de l'achat doit définir les quantités. Une quantification exacte (prévisions et plan d'approvisionnement) des besoins est essentielle pour éviter les pénuries ou les stocks excédentaires. Les quantités achetées doivent être fondées sur une estimation fiable des besoins réels. Les méthodes à utiliser pour quantifier le produit comprennent la méthode de consommation, la méthode de morbidité et la méthode de consommation ajustée ou extrapolée, ou mieux, une combinaison de plusieurs méthodes. Le mieux est de consulter les directives sur la quantification des produits de SMNI.^{2,3}

✦ Définir une méthode d'approvisionnement

L'agence d'approvisionnement doit appliquer la méthode d'approvisionnement conformément à sa politique et à ses procédures. Il existe différentes méthodes d'approvisionnement. Une brève description de chaque méthode d'approvisionnement est fournie ci-dessous.

- **Appel d'offres restreint**

Dans un appel d'offres restreint, aussi appelé « appel d'offres sélectif », les fournisseurs intéressés sont approuvés à l'avance par le biais d'un processus de présélection. Ce type d'approvisionnement est souvent appelé *appel d'offres international restreint*, qui est un « appel d'offres concurrentiel » réalisé par invitation directe à tous les fournisseurs présélectionnés. Dans la mesure du possible, les agences d'approvisionnement doivent recourir à des appels d'offres restreints pour inviter les fournisseurs présélectionnés à faire une offre, et ce, pour tous les produits et services de santé.

² JSI et SIAPS. 2015. *Quantification of Health Commodities: RMNCH Supplement Forecasting Consumption of Select Reproductive, Maternal, Newborn and Child Health Commodities*. Mis à jour en janvier 2016. Présenté à l'Agence américaine pour le développement international par le programme Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services (SIAPS, Systèmes pour un meilleur accès aux produits et services pharmaceutiques). Arlington, VA: Management Sciences for Health. Présenté au Fonds des Nations Unies pour l'enfance par JSI. Arlington, VA: JSI Research & Training Institute, Inc. Consultable à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22288en/s22288en.pdf>

³ USAID | DELIVER PROJECT. 2014. *Quantification of Health Commodities: A Guide to Forecasting and Supply Planning for Procurement*. Arlington, VA: USAID | DELIVER PROJECT, ordre de tâche 4. Consultable à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21547en/s21547en.pdf>

■ **Négociation concurrentielle**

Cette méthode est également appelée « appel d'offres national/international ». Cette méthode consiste à comparer les offres de prix obtenues de plusieurs fournisseurs locaux ou étrangers. Habituellement, des devis sont demandés à un minimum de trois fournisseurs afin d'assurer des prix concurrentiels. Cette méthode convient pour l'achat de petites quantités de produits facilement disponibles. Toutefois, son utilisation devrait être explicitement justifiée et son approbation doit être obtenue de la haute direction. Seuls des produits et des fournisseurs présélectionnés doivent être utilisés.

■ **Approvisionnement direct**

Dans l'approvisionnement direct, les produits sont obtenus directement auprès d'une source unique sans appliquer les exigences d'un processus d'appel d'offres ni comparer les prix et les devis. Normalement, l'approvisionnement direct n'est pas recommandé, mais il peut être utilisé lorsqu'il n'existe qu'une seule source présélectionnée pour le produit à acheter. Il convient de procéder à des comparaisons de façon à déterminer les prix raisonnables pour le produit en question afin de négocier le prix avec le fournisseur.

■ **Appel d'offres ouvert**

L'appel d'offres ouvert est la procédure officielle par laquelle tous les fabricants, nationaux et internationaux, sont invités à présenter une offre pour la vente de marchandises. Le terme d'*appel d'offres concurrentiel international*, qui est un appel d'offres ouvert à tous les fabricants, est souvent utilisé. L'appel d'offres ouvert n'est pas approprié pour les produits de santé parce qu'il peut être difficile d'établir, avant l'attribution d'un contrat, si les soumissionnaires inconnus seront toujours en mesure de fournir les produits de la qualité requise dans les quantités requises.

✦ **Établir la procédure de présentation et le contenu du dossier d'information sur le produit**

L'entité ou la personne chargée de la présélection doit établir la procédure de présentation du dossier d'information sur le produit. La procédure doit être rédigée dans un langage clair et non ambigu et doit contenir des informations indiquant au minimum :

- le contenu (c.-à-d. le type d'informations requises sur le produit) et le format de la présentation (c.-à-d. sur papier ou par voie électronique) ;
- le processus de présentation, notamment le contact principal associé à l'appel d'offres et l'adresse à laquelle le dossier doit être envoyé.

Le type d'informations sur le produit requises pour la présentation dépendra du statut d'homologation des produits à présélectionner. Selon le MQAS de l'OMS, le dossier d'information sur le produit peut être présenté sous trois formats différents :

- Pour les produits fabriqués et homologués dans des pays dans lesquels les exigences réglementaires sont conformes à la réglementation internationale en matière d'évaluation de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité, les informations suivantes doivent être fournies :
 - Un certificat de produit pharmaceutique type de l'OMS (CPP) délivré par une autorité de réglementation affiliée, accompagné d'un résumé des caractéristiques du produit (SmPC), ou une attestation de l'homologation effective du produit.

- Si le produit est différent de celui homologué par une SRA, des explications et/ou données à l'appui de la demande doivent être fournies. Il peut s'agir de différences dans la formulation, le dosage ou d'autres spécifications, comme le conditionnement.
- Les produits qui sont homologués à des fins d'exportation seulement doivent faire l'objet d'une évaluation complète à moins qu'ils n'aient été approuvés ou n'aient fait l'objet d'un avis favorable en vertu de la procédure L.C. du Canada 2004, ch. 23 (projet de loi C-9), l'article 58 du règlement de l'Union européenne (CE) n°726/2004 ou l'approbation provisoire de la Food and Drug Administration des États-Unis.
- Le dossier de produit standard préparé pour une ANRP doit être fourni, à condition qu'il contienne les informations appropriées requises dans les directives de l'OMS (par exemple, le document technique commun, CTD). Dans ce cas, le fournisseur doit fournir une lettre d'accompagnement indiquant où se trouvent les informations requises dans le dossier de produit standard.
- Un questionnaire dûment rempli sur le produit pharmaceutique, accompagné des informations à l'appui énumérées dans les annexes, doit être fourni. Le questionnaire interagences sur le produit pharmaceutique fini figure à l'annexe 6 du MQAS de l'OMS.

Il est évident qu'en l'absence de produits présélectionnés par l'OMS ou approuvés par une SRA, l'agence d'approvisionnement doit examiner le dossier ou les questionnaires de produit (options 2 ou 3 ci-dessus) fournis par le fabricant en vue de la présélection du produit à acheter. En réalité, cependant, de nombreuses agences d'approvisionnement ont des capacités limitées ou n'ont pas l'expertise technique nécessaire pour le faire. Dans ce cas, il est conseillé de recourir à une approche pragmatique faisant appel à des processus d'évaluation, des exigences en matière de documentation et des contrôles de la qualité, en fonction du statut d'homologation du produit (p. ex., présélection de l'OMS, approbation d'une SRA, recommandation par un comité d'experts, approbation par une ANRP reconnue). Le [module II](#) contient des informations détaillées.

✦ Préparer et publier un appel à manifestation d'intérêt

Une fois que les caractéristiques du produit, la quantification, la méthode d'approvisionnement, le contenu du dossier d'information sur le produit et la procédure de présentation sont établis, l'appel à manifestation d'intérêt peut être publié auprès des fabricants. L'information contenue dans la manifestation d'intérêt doit comprendre au minimum :

- l'objet de l'appel ;
- la liste des produits, y compris les spécifications associées à chaque produit ;
- les informations sur les quantités requises ;
- les informations à fournir ;
- la procédure de présentation, y compris les informations à fournir, le contact principal pour l'appel d'offres et le format de la présentation ;
- les coordonnées (nom, adresse, numéro de téléphone, numéro de fax, adresse électronique et adresse postale) pour la présentation ;
- la date limite de réception des informations par l'agence d'approvisionnement.

Un exemple d'appel à manifestation d'intérêt est fourni en annexe 5 du [MQAS de l'OMS](#).

ÉTAPE 2



Réception des informations sur le produit

Identifier, marquer et enregistrer les fichiers et échantillons reçus
Attribuer le numéro de référence unique

L'agence d'approvisionnement doit disposer de l'infrastructure nécessaire pour recevoir et traiter le dossier d'information sur le produit présenté par les fabricants. Il faudra du personnel pour traiter les documents ; des procédures écrites pour recevoir, identifier et marquer les dossiers, les contenants et les échantillons ; et suffisamment d'espace pour les traiter et les stocker.

Un numéro de référence unique doit être attribué à chaque produit pour assurer la traçabilité du dossier d'information sur le produit. Un registre de toutes les informations reçues de chaque fabricant doit être tenu à jour.

ÉTAPE 3



Vérification des informations sur le produit

Vérifier l'exhaustivité du dossier d'information sur le produit reçu et enregistré
Informé le fabricant des résultats de la vérification préalable et/ou demander les informations manquantes

Chaque dossier d'information sur le produit qui est présenté par le fabricant doit être vérifié pour s'assurer qu'il est complet. Cette vérification préalable doit être effectuée selon une procédure écrite. Un formulaire de vérification doit être utilisé pour assurer la cohérence de la vérification. La vérification de chaque dossier d'information sur le produit doit faire l'objet d'un compte rendu écrit. Les éléments à consigner sont les suivants :

- Date de réception
- Numéro du produit
- Nom du produit
- Nom du demandeur (c.-à-d. le fournisseur)
- Nom et adresse du fabricant
- Résultat de la vérification

Un exemple de procédure opérationnelle standard (POS) comprenant un exemple de formulaire de vérification est fourni à l'annexe 7 du [MQAS de l'OMS](#).

Seuls les dossiers d'information sur le produit qui satisfont aux exigences de la procédure de vérification doivent être conservés pour une évaluation complète. Les dossiers d'information sur le produit incomplets doivent être exclus de la procédure d'évaluation et du processus d'inspection. Le fabricant doit être informé qu'un dossier d'information incomplet a été reçu et être invité à fournir les informations manquantes dans un délai donné. Si cette demande n'est pas satisfaite, le dossier du fabricant doit être rejeté au motif qu'il est incomplet.

ÉTAPE 4



Évaluation des informations sur le produit

Procéder à une évaluation simplifiée pour les produits présélectionnés par l'OMS, approuvés par une SRA, recommandés par un comité d'experts ou approuvés par une ANRP
Sinon, procéder à une évaluation complète

Le personnel chargé de l'évaluation du dossier d'information sur le produit doit posséder les qualifications et l'expérience pertinentes, qui peuvent comprendre des connaissances en pharmacie, en chimie pharmaceutique ou en pharmacologie. Idéalement, ils doivent provenir du milieu de la réglementation pharmaceutique ou avoir de l'expérience en matière de réglementation.

Des évaluateurs externes dûment qualifiés peuvent être désignés, sous réserve du respect de la politique de l'agence d'approvisionnement relativement à des éléments comme la confidentialité, les conflits d'intérêts et les ressources financières.

Différentes approches d'évaluation peuvent être utilisées, selon le statut d'homologation des produits à présélectionner. Par exemple, une évaluation complète peut ne pas être requise et une évaluation simplifiée peut être utilisée à la place lorsque les produits sont déjà présélectionnés par l'équipe responsable de l'OMS, approuvés par une SRA ou recommandés par un comité d'experts. Pour plus de détails, consultez le [module II](#) du présent guide.

Des délais doivent être fixés pour l'évaluation du dossier d'information sur le produit. Il convient également de suivre une procédure formelle d'évaluation. Un exemple de procédure opérationnelle standard pour l'évaluation du dossier d'information sur le produit figure à l'annexe 7 du MQAS de l'OMS. La personne responsable de l'évaluation doit contrôler le processus pour s'assurer que chaque dossier d'information sur le produit est évalué conformément à ces exigences.

Chaque évaluateur doit préparer un rapport d'évaluation officiel pour chaque produit comprenant une recommandation d'acceptation ou de rejet. Le rapport d'évaluation doit être communiqué au fabricant.

Une réponse doit être demandée au fabricant dans les cas où les informations fournies s'avèrent incomplètes ou ne respectent pas les directives. Un délai raisonnable doit lui être accordé pour lui permettre de présenter des informations supplémentaires. Ces informations supplémentaires doivent être évaluées et le résultat final de l'évaluation doit être communiqué au fabricant.

Le rapport d'évaluation doit être conservé avec les documents d'évaluation du produit à des fins de référence et de suivi, le cas échéant.

Les échantillons peuvent être analysés, si cela est jugé nécessaire en fonction de l'évaluation des risques, conformément aux caractéristiques du produit fini. S'il est nécessaire d'évaluer des échantillons, ils doivent être choisis au hasard. Les certificats d'analyse des échantillons de produits doivent être mis à la disposition de l'agence d'approvisionnement.

L'agence d'approvisionnement doit avoir accès à un laboratoire de contrôle de la qualité pour effectuer les analyses. Il est également possible de faire appel à un laboratoire pour effectuer les analyses. Dans les deux cas, l'agence d'approvisionnement doit s'assurer que le laboratoire respecte les BPF et les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).⁴ Il est recommandé de faire appel à un laboratoire de contrôle de la qualité présélectionné par l'OMS ou d'un laboratoire accrédité ISO:IEC 17025. La liste des laboratoires de contrôle de la qualité présélectionnés par l'OMS est consultable à l'adresse <https://extranet.who.int/prequal/content/medicines-quality-control-laboratories-list>.

L'agence d'approvisionnement est chargée d'assurer l'accès aux données brutes. L'agence d'approvisionnement doit disposer d'une procédure d'investigation, de gestion et de communication des résultats non conformes aux spécifications obtenus par les laboratoires. Si un échantillon ne répond pas aux spécifications, l'agence d'approvisionnement doit étudier le problème et communiquer les résultats au fabricant.

ÉTAPE 5 Inspection



Procéder à une étude documentaire des preuves de conformité aux BPF selon le programme de présélection de l'OMS, une SRA, un service d'inspection membre du PIC/S ou une ANRP compétente
Effectuer une inspection des BPF si nécessaire

La nécessité d'une inspection peut être éliminée lorsqu'il est prouvé que le site a été inspecté et approuvé par l'équipe de présélection de l'OMS, une SRA, un service d'inspection membre du PIC/S, une ANRP reconnue ou une initiative régionale d'harmonisation de l'homologation, si les conditions suivantes sont réunies :

- Tous les aspects des BPF pour les produits concernés ont été couverts ;
- L'approbation a été obtenue au cours des 36 derniers mois ;
- Le fabricant déclare qu'aucun changement majeur n'a été apporté aux locaux, à l'équipement ou au personnel clé depuis l'inspection par l'équipe de présélection de l'OMS, une SRA, un service d'inspection membre du PIC/S, une ANRP reconnue ou une initiative régionale d'harmonisation de l'homologation.

En plus du certificat de BPF, une copie du rapport d'inspection, des rapports sur les mesures correctives et préventives et du dernier rapport d'examen de la qualité du produit du fabricant peut être demandée pour vérifier la conformité aux BPF du site de fabrication dans le cadre de la procédure de présélection.

Toutefois, l'inspection des BPF peut être justifiée dans certaines situations, par exemple, lorsque des incidents ont été signalés avec le produit et/ou le fabricant. Les inspections doivent être effectuées selon une procédure écrite.

⁴ Organisation mondiale de la Santé. 2010. « Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique. » Annexe I du document : Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 44e rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 957. Genève : OMS. Consultable à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18681fr/s18681fr.pdf>

Les informations présentées sur la fourniture du principe actif, la formulation du produit, la méthode de fabrication et les données sur la stabilité doivent être vérifiées pendant l'inspection. L'inspection doit porter sur l'évaluation et l'appréciation des documents relatifs à la fabrication, aux locaux, à l'équipement, aux matières et aux services publics. Elle doit également porter sur la vérification des données et des documents, comme les résultats, les dossiers de lot, la conformité à une procédure opérationnelle standard, ainsi que les informations soumises sur la méthode de fabrication et l'équipement. L'inspection doit également comprendre (sans toutefois s'y limiter) la validation du processus de fabrication, la validation des services publics et des systèmes d'assistance, et la validation de l'équipement.

Le personnel chargé d'inspecter les sites de fabrication doit posséder les qualifications et l'expérience nécessaires dans les domaines de la fabrication pharmaceutique, de l'assurance qualité, des BPF et des BPD, des inspections et audits, de la chimie et du contrôle qualité. Idéalement, ils doivent posséder une expérience en matière d'inspection acquise auprès d'une autorité de réglementation pharmaceutique ou avoir de l'expérience dans la gestion de sites de fabrication. Un nombre suffisant d'inspecteurs doit être désigné pour effectuer les inspections dans les délais prédéterminés. Des inspecteurs externes peuvent être désignés à condition que cela n'engendre aucun conflit d'intérêts et que des engagements soient pris et respectés relativement au respect de la confidentialité.

L'inspecteur ou l'équipe d'inspection doit préparer un rapport d'inspection officiel pour chaque site de fabrication inspecté et formuler une recommandation sur le statut du fabricant en ce qui concerne la conformité aux BPF. Le rapport d'inspection doit être communiqué au fabricant. Lorsque des éléments non conformes ont été détectés, des mesures correctives et des échéanciers pour les mettre en œuvre doivent être suggérés. Le fabricant doit être invité à fournir une réponse accompagnée de documents justificatifs. Si des informations supplémentaires sont nécessaires, ou si des mesures correctives sont nécessaires, une recommandation finale quant à l'acceptabilité du produit et du fabricant ne doit être formulée qu'après que ces informations ont été évaluées ou que les mesures correctives ont été vérifiées.

ÉTAPE 6



Finalisation du processus d'évaluation

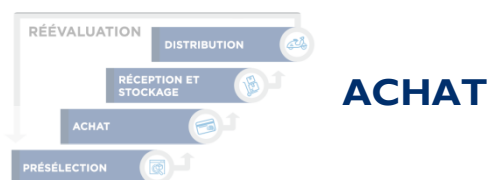
Résumer les résultats de l'évaluation et en informer le fabricant
Préparer une liste de produits et de fabricants présélectionnés

Les résultats de l'évaluation du dossier d'information sur le produit, de la conformité aux BPF et des résultats de laboratoire pour les échantillons analysés, le cas échéant, doivent être compilés et utilisés pour justifier la décision d'accepter ou de rejeter un produit ou un fabricant. L'agence d'approvisionnement doit informer par écrit le fabricant du résultat de la présélection de chaque produit fabriqué sur chaque site spécifié.

L'unité ou la personne désignée responsable de la présélection doit consigner les résultats du processus de présélection dans une liste de produits et de fabricants présélectionnés. La liste doit être dressée par produit et par site de fabrication. La liste peut être rendue publique.

L'agence d'approvisionnement doit conclure un accord avec le fournisseur pour s'assurer que les principes de présélection sont respectés et que les produits fournis sont les mêmes que ceux qui ont été présélectionnés (p. ex., ils sont fabriqués sur le même site et les mêmes processus sont respectés).

La liste doit être vérifiée et mise à jour à intervalles réguliers. Les nouveaux fabricants présélectionnés doivent être ajoutés à la liste au fur et à mesure qu'ils y deviennent admissibles, et les fabricants non conformes doivent être retirés de la liste dès qu'ils sont reconnus comme tels.



L'approvisionnement doit se faire dans le but d'acheter des produits efficaces, sûrs et dont la qualité est garantie, et ne doit pas être axé uniquement sur le prix. Pour être efficace, l'agence d'approvisionnement doit s'assurer que les principes suivants sont appliqués dans le cadre des achats :

- Les produits présélectionnés sont achetés auprès de fabricants ou de fournisseurs approuvés ;
- Les procédures d'approvisionnement et d'achat sont transparentes ;
- Les activités suivent des procédures écrites officielles tout au long du processus, notamment des critères explicites pour l'attribution des contrats ;
- Les contrats sont examinés de façon indépendante ;
- Les achats sont basés sur la politique d'achat définie par l'agence d'approvisionnement ;
- Les documents d'achat et d'appel d'offres énumèrent tous les produits pharmaceutiques par leur DCI ou leur nom générique national ;
- Les fournisseurs sont sélectionnés et contrôlés au moyen d'un processus qui tient compte de la qualité des produits, de la fiabilité et des performances du service, des délais de livraison, de l'éthique, du statut juridique, de la viabilité financière et des quantités minimales de commande ;
- Les droits de propriété intellectuelle sont respectés conformément aux bonnes pratiques et à la législation nationale.

Les achats doivent être effectués par un personnel ayant les qualifications et la formation appropriées. Le personnel responsable des achats doit être indépendant des responsables de la présélection et de l'assurance qualité et doit signer des accords de confidentialité et des attestations d'absence de conflit d'intérêts. Le personnel doit suivre des procédures écrites transparentes tout au long du processus d'achat et doit utiliser des critères explicites pour décider à qui attribuer les contrats. L'approvisionnement doit être planifié correctement et les performances en matière d'approvisionnement doivent faire l'objet d'un suivi régulier.

Le processus d'approvisionnement et les produits à acheter doivent être conformes à la législation du pays de destination en matière d'homologation et de permis, de normes de qualité et de droits de propriété intellectuelle.

Quelle que soit la méthode d'approvisionnement, seuls les produits présélectionnés doivent être achetés. Les contrats doivent être attribués au fabricant ayant fait l'offre acceptable la plus basse pour le produit présélectionné qui répond aux conditions définies. Les prix de référence des produits de SMNI des principaux acheteurs internationaux sont indiqués dans

le *Guide des prix internationaux des produits médicaux* consultable à l'adresse <http://mshpriceguide.org/en/home/>.

Les entreprises doivent être informées des résultats. Un accord doit être conclu avec le fournisseur pour s'assurer que les principes d'approvisionnement sont respectés et que les produits fournis sont les mêmes que ceux qui ont été présélectionnés (c.-à-d., ils sont fabriqués sur le même site et les mêmes processus sont respectés).

Contrôler les performances des fabricants des produits présélectionnés

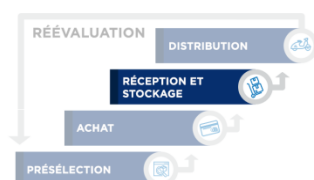
Une procédure de contrôle continu des performances des fabricants et des fournisseurs doit être suivie. Il peut s'agir d'une responsabilité conjointe du personnel responsable de l'assurance qualité et des achats. Si la décision est prise de retirer un produit, un fabricant ou un fournisseur de la liste, le fournisseur ou le fabricant doit en être informé et un mécanisme doit être mis en place pour empêcher tout achat auprès de ce fournisseur ou fabricant.

Le contrôle peut inclure :

- Un examen des résultats des essais de contrôle de la qualité ;
- La vérification que les lots de produits fournis ont été fabriqués conformément aux normes et spécifications acceptées dans le dossier du produit par le biais d'une inspection ;
- La pharmacovigilance (c.-à-d., gestion des signalements d'événements indésirables) ;
- Un examen des lots rejetés ou défectueux ;
- Le suivi des plaintes et des rappels ;
- Le résultat de la réinspection des sites de fabrication ;
- Le résultat de la réévaluation des informations sur le produit ;
- Le contrôle des coûts directs et indirects des produits ;
- Le contrôle du respect des délais de livraison.

Dans le cadre du programme de contrôle continu, des échantillons aléatoires de lots de produits pharmaceutiques fournis par les fabricants des produits présélectionnés, prélevés conformément à une procédure d'échantillonnage prédéfinie (fondée sur l'évaluation des risques), doivent être envoyés à un laboratoire de contrôle de la qualité fiable (p. ex., un laboratoire présélectionné par l'OMS) pour vérifier leur conformité aux caractéristiques finales du produit.

Le processus de contrôle doit comprendre un suivi commercial continu, notamment le suivi des délais d'exécution et le contrôle du respect de toutes les conditions du contrat.



RÉCEPTION ET STOCKAGE

L'agence d'approvisionnement doit veiller à ce que les produits pharmaceutiques achetés soient reçus et stockés correctement et conformément aux bonnes pratiques de stockage (BPS) et aux BPD, ainsi qu'aux lois et règlements applicables. La réception et le stockage

doivent être effectués de manière à préserver leur qualité et leur intégrité, à maintenir la traçabilité des lots et à permettre la rotation des stocks.

Il est recommandé que les locaux de stockage soient conçus de manière à ce que les produits suivent un flux unidirectionnel de la réception à l'expédition pour éviter toute confusion possible. Des mesures efficaces devraient être mises en place pour assurer la sécurité des produits.

Le contrôle de la qualité pendant la réception et le stockage des produits est important, car il permet de s'assurer que la qualité des produits est satisfaisante pour l'usage auquel ils sont destinés avant leur mise sur le marché. L'assurance qualité comprend le contrôle de la qualité avant et après expédition, comme détaillé ci-dessous. L'unité de contrôle de la qualité sera chargée des essais de contrôle de la qualité et de la mise en circulation des produits reçus pour distribution. Les analyses peuvent être effectuées par un laboratoire sous contrat, qui doit se conformer aux BPF et aux BPL pour les laboratoires de contrôle de la qualité. Il est recommandé de faire appel à un laboratoire de contrôle de la qualité présélectionné par l'OMS ou d'un laboratoire accrédité. Le laboratoire de contrôle de la qualité doit être en mesure d'effectuer la totalité des essais requis.

Méthodes d'assurance de la qualité pour la réception et le stockage des produits achetés

Contrôle de la qualité avant l'expédition

Il s'agit des contrôles au niveau du fabricant avant l'envoi des produits à l'agence d'approvisionnement ou au client.

Avant d'être expédié, chaque lot de produit pharmaceutique doit être testé par le fabricant afin de déterminer s'il est conforme aux caractéristiques du produit fini. La libération des lots est attestée par le certificat d'analyse, qui doit suivre le modèle de l'OMS⁵ et inclure les résultats de tous les essais effectués par rapport aux critères d'acceptation établis (limites) et une conclusion indiquant que les résultats sont conformes aux caractéristiques du produit.

L'agence d'approvisionnement peut décider, selon une approche fondée sur les risques, de mettre à l'essai une sélection de lots. Il peut ne pas être nécessaire d'effectuer des essais de contrôle de la qualité pour tous les produits. Une approche peut consister à limiter les essais de contrôle de la qualité aux produits qui ne sont pas présélectionnés par l'OMS ou qui ne sont pas homologués par une SRA. Le [module II](#) contient des informations supplémentaires.

Les produits ne répondant pas aux spécifications établies ou à tout autre critère de qualité pertinent doivent être rejetés.

⁵ Organisation mondiale de la Santé. 2002. « Model Certificate of Analysis. » Annexe 10 du document : *Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques*. 36e rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 902. Genève : OMS. Consultable à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3009e/h3009e.pdf>

Réception des produits

Les produits réceptionnés doivent être dédouanés rapidement et en toute sécurité au point d'arrivée. L'agence d'approvisionnement doit s'assurer que l'ensemble des autorisations, permis ou dérogations nécessaires pour l'importation et le dédouanement des produits dans le pays d'utilisation sont facilement accessibles avant la livraison des produits. Des dispositions particulières peuvent devoir être prises avec les agents locaux de manutention et des douanes pour assurer une manutention et un dédouanement rapides.

La personne responsable de la réception des produits doit être indépendante de la personne responsable de l'achat des produits.

Les quais de réception et d'expédition doivent protéger les produits des intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de manière à permettre le nettoyage (dépoussiérage) des contenants des produits réceptionnés, au besoin, avant leur stockage.

Tous les produits réceptionnés doivent être mis en quarantaine immédiatement après leur réception jusqu'à ce qu'ils soient autorisés à être utilisés ou distribués. Les produits doivent être mis en quarantaine jusqu'à ce que les résultats des tests confirment qu'ils répondent à toutes les exigences, spécifications et conditions du bon de commande. Il est fortement recommandé d'examiner les certificats d'analyse pour vérifier que les produits réceptionnés sont conformes à ce qui a été commandé et qu'ils sont certifiés conformes aux spécifications par le fabricant.

Dès réception, chaque produit doit faire l'objet de vérifications pour s'assurer que la commande, le bon de livraison, les étiquettes du fournisseur et les conditions de transport (c.-à-d. la température et l'humidité relative selon le cas) correspondent. L'intégrité des colis et des scellés ainsi que l'uniformité des contenants doivent être vérifiées. Si la marchandise réceptionnée comprend plus d'un lot, elle doit être subdivisée en fonction du numéro de lot du fournisseur.

Au besoin, les contenants doivent être nettoyés et étiquetés avec les données requises (c.-à-d. description, numéro de lot, type et quantité). Les contenants et les produits doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour déceler toute contamination, altération ou tout dommage éventuel, vérifier la date de péremption, le respect des instructions d'étiquetage et de conditionnement, et la présence de tout contenant suspect. Si des irrégularités sont détectées, la totalité des produits reçus doit être mise en quarantaine. Les dommages aux contenants et tout autre problème qui pourrait altérer le produit doivent être consignés et faire l'objet d'une investigation.

Une séparation doit être prévue pour le stockage des matières ou des produits rejetés, rappelés ou retournés. Ces zones, matières et produits doivent être correctement marqués et sécurisés. L'accès à ces zones et à ces matières doit être restreint.

Contrôle de la qualité après l'achat

Il s'agit des contrôles de la qualité au niveau de l'agence d'approvisionnement ou au niveau du client. Ils s'inscrivent dans le cadre du suivi continu des performances des fabricants et des fournisseurs.

Les procédures de réception des produits doivent comprendre un échantillonnage aléatoire de l'agence d'approvisionnement en vue d'une analyse indépendante par un laboratoire afin de s'assurer que les produits pharmaceutiques respectent les normes requises. Les échantillonnages doivent être effectués selon une procédure écrite et conformément à la législation nationale.

Les produits peuvent également être échantillonnés au hasard à la fin de la chaîne de distribution et envoyés pour analyse indépendante. Des échantillons représentatifs doivent être prélevés dans les contenants réceptionnés. Les échantillons doivent être analysés pour vérifier leur conformité aux caractéristiques du produit.

Les échantillons ne doivent être prélevés que par du personnel dûment formé et qualifié en respectant strictement les plans d'échantillonnage écrits et les instructions d'échantillonnage fondées sur une évaluation des risques ^{6,7,8}. Les contenants dans lesquels des échantillons ont été prélevés doivent être étiquetés en conséquence.

Des précautions particulières doivent être prises pour s'assurer que les produits rejetés ne peuvent pas être utilisés. Un stockage séparé ou un système informatisé validé sont de bons moyens d'y parvenir. Les produits rejetés peuvent être stockés jusqu'à ce qu'ils soient détruits ou retournés au fournisseur. Ils doivent être manipulés selon une procédure écrite. Toute mesure prise doit être approuvée par le personnel autorisé et consignée.

Stockage des produits

Tout le personnel doit être formé au respect de normes élevées relativement à l'hygiène personnelle et au nettoyage. Le personnel employé dans les zones de stockage doit porter des vêtements de protection ou de travail appropriés aux activités effectuées.

Les zones de stockage doivent avoir une capacité suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits, notamment un espace pour la séparation des stocks rejetés, périmés, rappelés ou retournés. Une ventilation adéquate doit être en place pour contrôler la température et l'humidité relative.

Les matières très dangereuses, toxiques et explosives comme les stupéfiants, les psychotropes et les substances présentant des risques potentiels d'abus, d'incendie ou d'explosion doivent être stockées dans des endroits sûrs et sécurisés. Des mesures adéquates de protection contre les incendies doivent être prises conformément aux règles des autorités civiles concernées.

Tous les produits doivent être stockés de façon ordonnée afin de permettre la séparation des lots et la rotation des stocks conformément à la règle du premier à se périmé, premier sorti. Les stocks ne doivent pas être entreposés en contact avec le sol et doivent être espacés de façon à permettre le nettoyage et l'inspection. Les palettes doivent être maintenues propres et en bon état, et leur contenu doit être empilé de manière à ce qu'il n'y ait pas de dommages aux contenants du dessous.

⁶ Organisation internationale de normalisation (ISO). 1999. Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs — Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA). British Standard BS 6001-1:1999/Organisation internationale de normalisation, ISO 2859-1:1999. Genève : ISO.

⁷ American National Standards Institute (ANSI). n.d. Sampling Procedures and Tables for Inspection by Attributes. ANSI/ASQCZ1.4 et ANSI/ASQCZ1.9. Washington, DC : ANSI.

⁸ Organisation mondiale de la Santé. 2005. « WHO Guidelines for Sampling of Pharmaceutical Products and Related Materials. » Annexe 4 du document : *Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques*. 39e rapport. Série de rapports techniques, N° 929. Genève : OMS. Consultable à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21440en/s21440en.pdf>

Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant, qui sont fondées sur les résultats des essais de stabilité. Lorsque des conditions de stockage particulières sont requises (par exemple, de température et d'humidité), elles doivent être fournies, vérifiées et surveillées et les registres associés tenus.

La cartographie thermique du site doit être bien conçue de façon à ce que la température du site de stockage demeure uniforme. Il est recommandé d'installer des capteurs de température et d'humidité relative (au besoin) dans les zones les plus à risque de l'installation. Les données enregistrées par les capteurs doivent pouvoir être examinées.

Le matériel utilisé pour cette surveillance continue doit être étalonné à des intervalles appropriés et prédéterminés, et les résultats doivent être enregistrés, examinés et conservés. Les résultats anormaux et inhabituels doivent être examinés conformément à une procédure opérationnelle standard et les mesures appropriées doivent être prises. Toutes les données de surveillance doivent être conservées pendant au moins un an après la fin de la durée de conservation du produit stocké, ou aussi longtemps que l'exige la législation nationale.

Des chambres froides doivent être prévues pour les produits devant être stockés entre 2 °C et 8 °C, par exemple, pour l'injection d'ocytocine. Les chambres froides doivent répondre aux exigences, notamment concernant la cartographie thermique. La température doit être contrôlée, surveillée et enregistrée, et les résultats doivent être examinés pour vérifier leur conformité aux limites spécifiées. Lorsque des systèmes électroniques sont utilisés pour la collecte des données, il convient de prévoir la sauvegarde des données à intervalles réguliers et définis. Les chambres froides doivent être équipées de systèmes d'alarme pouvant alerter le personnel en cas de dépassement des limites. *Remarque* : le recours à la chaîne du froid des vaccins pour stocker d'autres produits nécessitant un stockage entre 2 °C et 8 °C peut éliminer la nécessité d'investir dans d'autres installations de la chaîne du froid.

Le meilleur moyen d'assurer la rotation et le contrôle des stocks est d'utiliser un système de contrôle des stocks validé. Il faut prendre soin de choisir un système capable de gérer les exigences strictes en matière de contrôle du numéro de lot et de date de péremption, qui sont essentiels pour la manipulation des produits pharmaceutiques.

Un rapprochement périodique des stocks doit être effectué, en comparant les niveaux de stock réels et enregistrés. Tous les écarts de stock importants doivent faire l'objet d'une investigation afin d'éviter toute confusion involontaire ou toute erreur. Les données doivent être tenues à jour.

Les contenants endommagés ne doivent pas être mis en circulation à moins qu'il y ait certitude que la qualité du produit n'est pas altérée. Tout contenant endommagé doit être signalé sans délai à la personne responsable de l'assurance qualité. Toute mesure prise doit l'être conformément à une procédure écrite et documentée.

Tous les stocks doivent être vérifiés régulièrement pour détecter les produits périmés. Toutes les précautions nécessaires doivent être prises pour éviter la mise en circulation de produits périmés. La manipulation de ces produits doit faire l'objet d'une procédure écrite.

Les produits rappelés doivent être identifiés, enregistrés, rapprochés et stockés séparément en lieu sûr jusqu'à ce qu'une décision ait été prise quant à leur élimination. Cette décision doit être prise dès que possible, en collaboration avec le fabricant. Une évaluation doit être effectuée par un membre du personnel dûment qualifié et expérimenté.

Les produits retournés doivent être manipulés selon une procédure écrite. Ils doivent être mis en quarantaine jusqu'à ce qu'une décision ait été prise concernant leur élimination. Les produits retournés par le client doivent être éliminés conformément aux exigences nationales, sauf s'il est certain que leur qualité est satisfaisante. Dans ce cas, leur revente peut être envisagée. Cette évaluation doit prendre en compte la nature du produit, les exigences particulières en matière de stockage, son état et son historique, ainsi que le temps écoulé depuis sa mise sur le marché. En cas de doute sur la qualité du produit, il ne doit pas être considéré comme pouvant être remis en circulation. Toute mesure prise doit être consignée.



L'agence d'approvisionnement doit disposer d'un système de distribution bien géré qui permet d'atteindre ces objectifs :

- Assurer un approvisionnement constant en médicaments ;
- Conserver les médicaments en bon état tout au long du processus de distribution ;
- Maîtriser les conditions de transport ;
- Réduire au minimum les pertes de médicaments attribuables à la détérioration et à la péremption ;
- Tenir à jour des registres d'inventaire précis ;
- Rationaliser les lieux de stockage des médicaments ;
- Utiliser le plus efficacement possible les ressources disponibles en matière de transport ;
- Réduire le vol et la fraude ;
- Fournir l'information permettant de prévoir les besoins en médicaments.

Mesures permettant d'assurer l'intégrité et la qualité des produits pendant la distribution

Pour assurer l'intégrité et la qualité des produits pendant la distribution, les principes établis dans les directives de l'OMS *Guidelines for Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials*⁹ doivent être respectés.

Conditions de transport

Les produits pharmaceutiques doivent être transportés de manière à ne pas nuire à leur intégrité et à maintenir des conditions de stockage appropriées. En cas d'écarts de

⁹ Organisation mondiale de la Santé. 2004. « Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials. » Annexe 2 du document : *Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques*. 38e rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 917. Genève : OMS. Consultable à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4899e/s4899e.pdf>

température pendant le transport, une évaluation des risques doit être effectuée en vue de prendre une décision éclairée quant au sort des produits.

Toutes les précautions doivent être prises pour réduire au minimum les risques de vol et de fraude. Différentes mesures et stratégies peuvent être envisagées pour prévenir le vol et la fraude, notamment : le contrôle des stocks ; l'utilisation de contenants verrouillés ; le conditionnement sous film plastique de palettes entières ; l'utilisation d'identifiants uniques (p. ex., utiliser des dispositifs inviolables facilement identifiables et difficiles à détruire ; imprimer un sceau ou monogramme unique sur tous les contenants et emballages ; inscrire les numéros de lot sur les contenants et emballages et accepter de ne vendre à aucun autre acheteur les produits du même lot ; utiliser des dispositifs d'étiquetage électroniques) ; l'impression des contenants et emballages et l'enregistrement du numéro de lot.

Chaîne du froid

Le recours à la chaîne du froid doit faire l'objet d'une attention particulière. Si les produits pharmaceutiques sont distribués dans des conditions de température contrôlées, des contenants appropriés doivent être utilisés. Les contenants doivent être emballés conformément aux procédures opérationnelles normalisées établies pour s'assurer que les produits ne sont pas altérés.

Lorsqu'un agent réfrigérant, comme la glace carbonique, est utilisé dans une chaîne du froid, il est nécessaire de s'assurer que le produit n'entre pas en contact avec l'agent réfrigérant, car cela peut altérer le produit (p. ex., en raison de la congélation).

Le processus doit être validé de façon à couvrir la durée prévue du transport, en tenant compte des conditions environnementales prévues.

Contrôle et enregistrement de la température et de l'humidité relative

Des appareils étalonnés doivent être utilisés pour contrôler les conditions comme la température et l'humidité relative (si nécessaire) pendant le transport. Les données enregistrées doivent pouvoir être examinées.

Expédition des produits

Les règles relatives aux procédures d'expédition doivent être établies en fonction de la nature des produits pharmaceutiques expédiés et après avoir pris en compte toutes les précautions particulières observées. Toutes les exigences particulières en matière de conditionnement pour le transport des produits doivent être respectées. Certains produits peuvent nécessiter une protection spéciale avant d'être expédiés par voie maritime ou aérienne. Toute législation liée à ces exigences doit être respectée.

Le contenant extérieur doit offrir une protection adéquate contre toutes les agressions extérieures et doit être étiqueté de manière indélébile et claire. Les produits doivent être emballés de manière à réduire au minimum le risque de vol (p. ex., en utilisant des contenants verrouillés ou en emballant des palettes entières sous film plastique).

Les dossiers d'expédition doivent être conservés et contenir au moins les informations suivantes : date d'expédition, nom et adresse du client, description du produit (p. ex., nom, forme galénique et concentration [le cas échéant], numéro de lot et quantité), et conditions de transport et de stockage.

Traçabilité

Les registres de distribution doivent contenir suffisamment d'informations pour permettre la traçabilité du produit depuis le lieu d'approvisionnement jusqu'au lieu de livraison. La traçabilité des produits est cruciale en cas de rappel de produits. Elle aide également à détecter les vols et les fraudes. Toute anomalie doit faire l'objet d'une investigation et être suivie de mesures appropriées pour faire face à d'éventuelles atteintes à la sécurité.

En plus des registres de distribution, plusieurs technologies peuvent être utilisées pour le suivi des produits de leur fabrication au consommateur, par exemple : l'impression de codes 2D (comme Datamatrix) sur les emballages, l'utilisation d'encre médico-légales, la signature cryptographique, les scellés de sécurité, les étiquettes d'identification par radiofréquence (étiquettes RFID), les emballages faits de matières spéciales, le traitement au laser ou l'utilisation de plusieurs technologies. Ces technologies permettent un contrôle plus rigoureux de la chaîne d'approvisionnement, mais leur utilisation peut faire augmenter le coût des produits.



La qualité de tous les produits achetés doit faire l'objet d'un contrôle continu. La requalification ou la réévaluation doit avoir lieu à intervalles réguliers pour s'assurer que les produits achetés continuent de répondre aux normes définies.

Principes de la réévaluation routinière et non routinière des produits et des fabricants

Réévaluation des produits

L'information sur les produits doit être révisée tous les cinq ans ou plus tôt si des changements importants surviennent entre-temps. L'agence d'approvisionnement doit disposer d'un mécanisme qui oblige les fabricants à les informer de tout changement envisagé sur un produit qui pourrait affecter son innocuité, son efficacité ou sa qualité. En ce qui concerne le produit, les fabricants doivent déclarer ce qui suit :

- Changement de procédé de fabrication, de site ou d'équipement lié au produit ;
- Changement de fabricant sous-traitant ;
- Changement de laboratoire de contrôle des produits pharmaceutiques mis sur le marché ;
- Changement de fabricant des principes actifs, des contenants ou des fermetures ;
- Changements dans la formulation ou la composition du produit ;
- Nouvelle méthode d'analyse des principes actifs, ou du produit intermédiaire ou fini ;
- Changement dans les spécifications ;
- Changement dans la durée de conservation.

Sur la base des informations présentées, la personne responsable de la présélection doit décider d'approuver les changements ou de demander des données supplémentaires et doit informer les acheteurs des changements et du résultat de l'évaluation qui en a été faite.

Une réévaluation non routinière des produits doit être effectuée dans les cas suivants :

- En cas d'omission par le fabricant au cours du processus d'évaluation initiale ou d'omission avérée au cours des activités de suivi en lien avec les exigences, notamment concernant la conformité aux normes du système d'assurance qualité et le non-signalement des plaintes ;
- Si l'agence d'approvisionnement dispose d'informations à l'effet qu'au moins un lot de produit fourni n'est pas conforme aux spécifications convenues pour le produit ou comporte au moins un défaut lié à la sécurité, la performance ou la qualité du produit ;
- Si l'investigation d'une plainte amène à conclure que la qualité et/ou la sécurité du produit est en cause ;
- S'il est évident qu'il y a eu fraude ou inconduite de la part du fabricant ;
- Si au moins un lot de produit fourni n'est pas conforme aux spécifications convenues pour le produit ;
- Si l'agence a reçu au moins une plainte considérée comme sérieuse ;
- Si, de l'avis de l'agence, des changements apportés à l'approvisionnement des principes actifs, à la formulation, à la méthode de fabrication, aux installations ou à d'autres aspects de la production nécessitent une réévaluation, elle doit être effectuée ;
- Si l'approvisionnement a été suspendu pendant un an ou plus.

En cas de changement ou de variation aux produits, la publication de l'OMS *Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: A Manual for Medicines Regulatory Authorities*¹⁰ (13) fournit des directives sur le moment de procéder à tel ou tel type de réévaluation.

L'agence d'approvisionnement doit suspendre ou retirer un produit présélectionné et son site de fabrication de la liste de requalification s'il existe des preuves de non-conformité aux exigences de présélection.

Réévaluation des fabricants

La réinspection des fabricants doit avoir lieu à intervalles réguliers sur la base d'une évaluation des risques, mais au moins tous les cinq ans. Les agences d'approvisionnement doivent disposer d'un mécanisme obligeant les fabricants à les informer immédiatement de tout changement apporté au site de fabrication, au processus de fabrication ou à l'équipement pouvant influencer sur sa présélection. Une requalification non routinière peut s'avérer nécessaire dans les situations suivantes :

¹⁰ Organisation mondiale de la Santé. 2011. *Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: A Manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs)*. Genève, 2e édition : OMS. Consultable à l'adresse http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44576/9789241501453_eng.pdf;jsessionid=49861414B7761E8954861D6069D3A9DB?sequence=1

- Si des informations ont été omises dans l'évaluation initiale ;
- Si des informations potentiellement fausses ou trompeuses sont détectées au cours de l'évaluation de suivi ;
- Si des changements apportés peuvent influencer sur la présélection du site de fabrication, comme des changements dans le personnel clé ou la structure organisationnelle ; des changements dans l'équipement, les appareils ou les processus de fabrication ; ou la rénovation ou l'ajout d'installations nécessitant une validation, une mise en service ou une réinspection ;
- Si au moins une plainte considérée comme sérieuse a été reçue ;

L'agence d'approvisionnement doit suspendre ou retirer un produit présélectionné et son site de fabrication de la liste de requalification s'il existe des preuves de non-conformité aux exigences de présélection.

Suivi de la qualité des produits et des plaintes

Dans le cadre du programme de contrôle continu, des échantillons aléatoires de lots de produits pharmaceutiques présélectionnés, prélevés conformément à une procédure d'échantillonnage prédéfinie (fondée sur l'évaluation des risques), doivent être envoyés à un laboratoire de contrôle de la qualité fiable (p. ex., un laboratoire présélectionné par l'OMS) pour vérifier leur conformité aux caractéristiques finales du produit.

Les plaintes doivent être traitées selon une procédure écrite. Toute plainte concernant un produit ou un lot de produits pharmaceutiques fourni doit faire l'objet d'une investigation approfondie et comprendre une analyse des causes profondes, une évaluation des risques, ainsi que des mesures correctives et préventives efficaces pour éviter d'en recevoir d'autres.

Un rapport écrit sur la plainte, son investigation, la mise en œuvre effective des mesures correctives et préventives et les résultats doit être mis à disposition. La nature de la plainte doit être communiquée au fabricant. Le résultat de l'investigation doit être communiqué au plaignant.

MODULE II

APPROCHE PROGRAMMATIQUE DE L'ASSURANCE QUALITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ MATERNELLE, NÉONATALE ET INFANTILE

MODULE II

APPROCHE PROGRAMMATIQUE DE L'ASSURANCE QUALITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ MATERNELLE, NÉONATALE ET INFANTILE

Les produits pharmaceutiques qui ont obtenu l'approbation d'une SRA, qui ont été présélectionnés par l'équipe responsable de l'OMS ou qui sont recommandés par un comité d'experts sont considérés comme étant de haute qualité, leur achat est donc hautement recommandé. Cependant, de nombreux produits de SMNI ne font pas partie de ceux recommandés par l'une de ces trois instances. De plus, les agences d'approvisionnement ont des capacités limitées et ne sont souvent pas en mesure d'évaluer le dossier d'information sur le produit et le site de fabrication comme le font ces instances. Une approche pragmatique est donc nécessaire pour les agences d'approvisionnement ayant des capacités limitées, afin de développer leur système d'assurance qualité des achats et de permettre d'accéder en temps utile à des produits de SMNI de qualité autres que ceux recommandés par ces instances afin de répondre aux besoins des patients.

Tous les produits pharmaceutiques doivent être approuvés par l'ANRP du pays où ils seront utilisés. En outre, les produits peuvent être achetés uniquement s'ils répondent aux critères suivants :

- I. Les produits sont présélectionnés par l'équipe responsable de l'OMS OU sont approuvés par une autorité de réglementation affiliée (SRA, bientôt remplacées par des autorités de l'OMS) ;

OU

2. En l'absence de présélection par l'OMS ou d'approbation par une SRA, ils sont provisoirement approuvés par un comité d'experts qualifié convoqué par l'OMS ;
OU
3. En l'absence de produits présélectionnés par l'OMS ou approuvés par une SRA ou sélectionnés par un comité d'experts, les produits doivent être achetés auprès de sources accréditées, comme des grossistes qui sont reconnus/accrédités (c.-à-d. certifiés BPD, ISO) par des entités établies comme satisfaisant à un niveau minimum d'essai du produit par un laboratoire de contrôle de la qualité présélectionné par l'OMS qui est en mesure de déterminer si le produit est non conforme ou falsifié. Comme dans le cas du comité d'experts, cela ne garantit pas la qualité des produits, mais procure un haut niveau de confiance que le produit n'est pas non conforme ou falsifié.
Lorsqu'il est nécessaire de recourir à ce processus, ces achats doivent être limités à 12 mois.

L'assurance de la qualité de ces produits comprend plusieurs composantes :

- Conformité aux normes internationales de qualité de fabrication (p. ex., ICH ou OMS) évaluée de façon indépendante par des experts qualifiés ;
- Conformité aux BPF internationales (c.-à-d. ICH ou OMS) après inspection du site par des experts indépendants ;
- Évaluation par une organisation qui peut imposer des sanctions importantes en cas de non-conformité.

Le présent module décrit les différents processus d'évaluation, les exigences en matière de documentation et de contrôle de la qualité, en fonction du statut d'homologation du produit à présélectionner, qui doit être pris en compte pour assurer la qualité des produits de SMNI pendant la présélection et l'approvisionnement.

PROCESSUS D'ÉVALUATION

Deux approches d'évaluation sont possibles, l'évaluation abrégée ou l'évaluation complète, comme on le verra plus loin.

L'évaluation abrégée

Une évaluation abrégée peut être effectuée pour les produits déjà présélectionnés par l'équipe responsable de l'OMS, approuvés par une SRA, évalués positivement par un comité d'experts ou homologués par une ANRP du pays d'utilisation ou d'autres ANPR reconnues. L'agence d'approvisionnement peut reconnaître l'évaluation scientifique des produits pharmaceutiques qui a été effectuée par ces instances pour faciliter et accélérer le processus de présélection et optimiser l'utilisation des ressources de l'agence d'approvisionnement et des fabricants.

Dans le cadre du processus d'évaluation abrégé, le fabricant transmet les justificatifs de l'approbation officielle antérieure à l'agence d'approvisionnement, comme la lettre d'approbation de présélection de l'OMS, l'autorisation de mise sur le marché ou le certificat de produit pharmaceutique délivré par une SRA ou une ANRP reconnue, la lettre du comité

d'experts recommandant l'utilisation du produit et les autres documents indiqués à la section 2 du présent module intitulée Exigences en matière de documentation. L'agence d'approvisionnement fonde ensuite sa décision de présélectionner le produit sur ces informations afin d'éviter de refaire l'évaluation complète.

Remarque : la durée de validité de la recommandation du comité d'experts est généralement limitée à un maximum de 12 à 18 mois à compter de la date de la recommandation, en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement qui a demandé l'avis du comité d'experts. Par conséquent, l'agence d'approvisionnement qui souhaite adopter la recommandation du comité d'experts doit en vérifier la validité à ce moment-là et procéder à une analyse des risques pour l'achat de courte durée.

L'évaluation complète

Lorsque l'agence d'approvisionnement doit acheter un produit qui n'a pas fait l'objet d'une présélection par l'OMS, d'une approbation officielle par une SRA ou d'autres ANRP reconnues ou d'une recommandation par un comité d'experts, une évaluation complète des documents doit être effectuée pour s'assurer de la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit, comme indiqué à la section 2(c) ci-dessous. L'agence d'approvisionnement, par l'intermédiaire de ses experts techniques ou d'évaluateurs externes qualifiés, doit évaluer les risques liés à la qualité du produit afin de prendre une décision concernant l'achat de courte durée, période pendant laquelle le fabricant doit progresser dans le processus d'homologation de l'ANRP ou demander une dérogation aux exigences d'homologation.

L'évaluation des risques s'applique aux principales caractéristiques suivantes du produit présenté :

- Statut du site de fabrication relativement aux BPF ;
- Contrôles et fabrication du produit pharmaceutique fini ;
- Stabilité et conservation ;
- Qualité et provenance des principes actifs ;
- Preuve d'équivalence thérapeutique.

Les irrégularités suivantes doivent être considérées comme suffisantes pour s'opposer à l'approvisionnement :

- Les preuves de conformité aux BPF sont insuffisantes ;
- Les spécifications du produit pharmaceutique fini ou la validation analytique d'un paramètre d'essai critique sont inacceptables ; pour les produits stériles, le processus de fabrication n'est pas validé adéquatement ;
- Les données de stabilité disponibles ne permettent pas de déterminer une durée de conservation pour le produit ;
- Les données sur l'efficacité et l'innocuité n'ont pas été présentées ou sont insatisfaisantes (p. ex., plusieurs lacunes importantes) ;
- La spécification des principes actifs n'est pas acceptable pour un paramètre d'essai critique comme les impuretés.

En ce qui concerne les produits dont les défauts sont énumérés ci-dessous, l'approvisionnement ne peut être envisagé que s'il n'existe pas d'autre solution et

à condition que les avantages l'emportent sur les risques liés à l'achat d'un produit qui ne fait pas l'objet d'une assurance qualité complète. Ces défauts sont les suivants :

- La spécification des principes actifs est acceptable, mais les méthodes d'analyse ne sont pas suffisamment validées ;
- La durée de conservation est étayée par des données insuffisantes sur la stabilité (p. ex., présentation de données sur un seul lot d'un produit pouvant présenter des problèmes de stabilité) ;
- Les données sur la bioéquivalence n'ont pas été fournies, mais pour les produits administrés par voie orale, les données multimédias sur la dissolution montrent une similarité (c.-à-d. que pour les produits non oraux, d'autres données in vitro, le cas échéant, indiquent une similarité), ET/OU le produit de référence est un produit générique non présélectionné ni autorisé par une SRA ;
- Les spécifications des principes actifs sont acceptables, mais des problèmes liés aux BPF ont été identifiés.

Afin de garantir la conformité aux caractéristiques du produit fini, des échantillons doivent être analysés pour un produit qui ne possède pas l'approbation officielle d'une ANRP du pays d'utilisation ou d'autres ANRP reconnues ou lorsque la qualité est douteuse. L'agence d'approvisionnement doit s'assurer que le laboratoire d'essais respecte les BPF et les BPL. Il est recommandé de faire appel à un laboratoire de contrôle de la qualité présélectionné par l'OMS ou d'un laboratoire accrédité ISO:IEC 17025.

EXIGENCES EN MATIÈRE DE DOCUMENTATION

Le type de dossier d'information sur le produit requis pour la présentation dans le cadre du processus de présélection dépendra du statut d'homologation des produits à présélectionner, comme expliqué ci-dessous.

A. Les produits présélectionnés par l'équipe responsable de l'OMS, approuvés par une SRA ou évalués positivement par le comité d'experts

Les produits présélectionnés par l'équipe responsable de l'OMS, approuvés par une SRA ou évalués positivement par le comité d'experts sont considérés comme étant de qualité suffisante, leur achat et leur présélection sont donc recommandés.

L'agence d'approvisionnement doit stipuler que le produit présenté doit être le même que les produits approuvés par l'équipe de présélection de l'OMS, une SRA ou un comité d'experts de l'OMS en ce qui concerne toutes les caractéristiques techniques, notamment :

- Même composition pour les principes actifs et les excipients ;
- Même provenance pour les principes actifs et les excipients ;
- Mêmes lieu de fabrication, ligne de production et équipements de fabrication ;
- Mêmes spécifications pour les principes actifs ;
- Mêmes spécifications pour le produit pharmaceutique fini ;
- Mêmes types de matériels de conditionnement.

Toute différence doit être déclarée et justifiée par les fabricants comme n'ayant aucune incidence sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit pharmaceutique fini.

Une évaluation abrégée peut être effectuée puisque le produit a déjà réussi l'évaluation rigoureuse de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité. Les informations/documents suivants doivent être inclus dans le dossier d'information sur le produit qui doit être présenté à l'agence d'approvisionnement pour une évaluation abrégée dans le cadre du processus de présélection :

- Une déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment la composition/formulation, le dosage, le processus de fabrication, les spécifications, le conditionnement et les informations sur le produit, seront, au moment de la présentation et après la présélection, en tout point identiques au produit présélectionné par l'équipe responsable de l'OMS, approuvé par la SRA de référence ou recommandé par le comité d'experts ;
- Une copie de la lettre d'approbation de présélection de l'OMS, de l'autorisation de mise sur le marché délivrée par la SRA de référence ou de la lettre du comité d'experts recommandant l'achat, ou tout document équivalent, démontrant que le produit est déjà présélectionné par l'équipe responsable de l'OMS, approuvé par les SRA ou évalué et recommandé par le comité d'experts ;
- Les informations sur le produit approuvé, c.-à-d. le résumé des caractéristiques du produit (ou équivalent), la notice d'information du patient (ou équivalent) et l'étiquetage ;
- Des échantillons du même produit pour lequel une présélection est demandée, afin de permettre un examen visuel avec le certificat d'analyse concerné.

Le produit doit être autorisé par l'ANRP du pays d'utilisation avant de pouvoir être acheté et fourni dans ce pays. L'agence d'approvisionnement doit travailler en étroite collaboration avec l'ANRP pour s'assurer que la procédure d'homologation accélérée est appliquée afin d'accélérer l'accès au produit. L'ANRP est encouragée à reconnaître la lettre d'approbation de présélection de l'OMS, l'autorisation de mise sur le marché délivrée par la SRA de référence et la lettre du comité d'experts recommandant l'achat, afin d'éviter la duplication de l'évaluation.

B. Produits approuvés par l'ANRP du pays d'utilisation ou d'autres ANRP reconnues :

L'ANRP est responsable de l'assurance de la qualité des médicaments, notamment l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des produits pharmaceutiques finis et l'inspection des sites de fabrication correspondants conformément aux normes internationales en vigueur. Toutefois, les exigences réglementaires ou les systèmes d'évaluation de certaines ANRP peuvent ne pas être conformes aux normes internationales en vigueur. Par conséquent, l'agence d'approvisionnement doit consulter l'ANRP et l'OMS pour déterminer si l'approbation peut être reconnue et une évaluation abrégée peut être effectuée.

L'agence d'approvisionnement doit exiger que le produit présenté soit le même que les produits approuvés par l'ANRP du pays d'utilisation ou une autre ANRP en ce qui concerne toutes les caractéristiques techniques, notamment :

- Même composition pour les principes actifs et les excipients ;
- Même provenance pour les principes actifs et les excipients ;

- Mêmes lieu de fabrication, ligne de production et équipements de fabrication ;
- Mêmes spécifications pour les principes actifs ;
- Mêmes spécifications pour le produit pharmaceutique fini ;
- Mêmes types de matériels de conditionnement.

Toute différence doit être déclarée et justifiée par les fabricants comme n'ayant aucune incidence sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit pharmaceutique fini.

Une évaluation abrégée peut être effectuée puisque le produit a déjà réussi l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité conformément aux normes internationales. Les informations/documents suivants doivent être inclus dans le dossier d'information sur le produit présenté à l'agence d'approvisionnement pour une évaluation abrégée dans le cadre du processus de présélection :

- Une déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment la composition/formulation, le dosage, le processus de fabrication, les spécifications, le conditionnement et les informations sur le produit, seront, au moment de la présentation et après la présélection, en tout point identiques au produit approuvé par l'ANRP du pays d'utilisation ou une autre ANRP reconnue ;
- Une copie de l'autorisation de mise sur le marché ou du certificat de produit pharmaceutique émis par l'ANRP du pays d'utilisation ;
- Une preuve de conformité aux BPF, comme un certificat de BPF, un rapport d'inspection délivré par une ANRP reconnue ou une initiative régionale d'harmonisation de l'homologation ;
- Les informations sur le produit approuvé, c.-à-d. le résumé des caractéristiques du produit (ou équivalent), la notice d'information du patient (ou équivalent) et l'étiquetage ;
- Des échantillons du même produit pour lequel une présélection est demandée, afin de permettre un examen visuel avec le certificat d'analyse concerné.

C. Lorsque les conditions établies aux points A. et B. ne sont pas remplies ou qu'il est nécessaire de réévaluer la qualité du produit

Lorsque les produits homologués peuvent ne pas répondre aux critères précédents fixés par l'agence d'approvisionnement ou lorsqu'il n'y a pas suffisamment de produits homologués disponibles, l'agence d'approvisionnement peut être amenée à se procurer les produits auprès de sources non homologuées. L'agence d'approvisionnement doit demander aux fabricants :

- De faire homologuer les produits auprès de l'ANRP du pays d'utilisation prévu
- OU**
- De faire une demande de dérogation s'ils sont en mesure de satisfaire aux conditions de dérogation aux exigences d'homologation indiquées par l'ANRP du pays d'utilisation prévue

L'agence d'approvisionnement doit travailler en étroite collaboration avec l'ANRP pour s'assurer que des mécanismes ou des réglementations existent permettant d'accélérer l'homologation ou de déroger aux exigences d'homologation, afin de simplifier les appels d'offres gouvernementaux.

Pour assurer la qualité du produit, une évaluation complète doit être effectuée. Les fabricants doivent être priés de fournir les informations/documents suivants du dossier d'information sur le produit pour que l'agence d'approvisionnement puisse les examiner dans le cadre du processus de présélection :

- Une copie de l'autorisation de mise sur le marché, du certificat de produit pharmaceutique ou de l'autorisation de fabrication (attestant que la société est autorisée à fabriquer les produits présentés) émis par l'ANRP du pays d'origine ;
- Le statut d'homologation dans d'autres pays, notamment toutes les informations sur le lieu où le produit a été retiré du marché ou sur le lieu où la demande a été rejetée, différée ou retirée ;
- Une preuve de conformité aux BPF, comme un certificat de BPF ou un rapport d'inspection délivré par l'ANRP compétente ;
- Un examen de la qualité des produits ;
- Le processus de fabrication du produit pharmaceutique fini ;
- Les spécifications des principes actifs et du produit pharmaceutique fini conformes aux normes reconnues des pharmacopées internationales (p. ex., les pharmacopées américaine, britannique, européenne ou internationale) ;
- Les données des essais de stabilité (études accélérées et en temps réel) selon les directives de l'ICH et/ou de l'OMS ;
- Les preuves d'innocuité et d'efficacité (p. ex., données sur la bioéquivalence, données à l'appui de l'exemption d'étude de bioéquivalence) ;
- Les informations sur le produit approuvé, p. ex., le résumé des caractéristiques du produit (ou équivalent), la notice d'information sur le produit (ou équivalent) et l'étiquetage ;
- Des échantillons du produit comportant un nombre suffisant de doses pour effectuer une analyse de laboratoire complète permettant de produire les certificats d'analyse respectifs.

Les experts techniques de l'agence d'approvisionnement doivent examiner les informations obtenues et procéder à une évaluation des risques pour statuer sur l'acceptabilité potentielle de l'achat de courte durée. Ce mécanisme d'évaluation est une solution temporaire à mettre en œuvre pendant que le produit fait l'objet d'une homologation ou qu'une dérogation relative à l'obligation d'homologation est en cours d'examen par l'ANRP.

Des évaluateurs externes dûment qualifiés peuvent être désignés, sous réserve du respect de la politique de l'agence d'approvisionnement relativement à des éléments comme la confidentialité, les conflits d'intérêts et les ressources financières.

EXIGENCES EN MATIÈRE DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Il s'agit de contrôles de la qualité effectués au niveau du fabricant avant l'expédition du produit à l'agence d'approvisionnement, ensuite au niveau de l'agence d'approvisionnement qui l'a reçu, ainsi que d'une surveillance après la mise sur le marché pour s'assurer que les produits sont stockés correctement et répondent toujours aux normes de qualité souhaités jusqu'à leur distribution au patient. Les exigences en matière de contrôle de la qualité dépendront du statut d'homologation des produits à présélectionner, comme expliqué ci-dessous.

A. Les produits présélectionnés par l'équipe responsable de l'OMS, approuvés par une SRA ou évalués positivement par le comité d'experts

Contrôle de la qualité avant l'expédition :

- Un contrôle de la qualité est obligatoire au niveau du fabricant avant l'envoi du produit à l'agence d'approvisionnement.
- L'agence d'approvisionnement doit vérifier le certificat d'analyse délivré par le fabricant pour s'assurer que le produit livré est le même que celui qui a été présélectionné et commandé et qui est certifié conforme aux spécifications du produit pharmaceutique fini.

Contrôle de la qualité après expédition, notamment le contrôle à l'importation (inspection et essais de contrôle de la qualité à l'importation et à l'arrivée à l'entrepôt de distribution/stockage) :

- Le contrôle de la qualité après expédition peut être envisagé au niveau de l'agence d'approvisionnement.
- Les produits peuvent être échantillonnés au hasard et envoyés pour analyse indépendante par un laboratoire. Les essais doivent viser à évaluer la conformité aux caractéristiques du produit. Le recours à un laboratoire respectant les normes internationales (p. ex., présélectionné par l'OMS ou accrédité ISO:IEC 17025) est recommandé pour assurer l'exactitude des résultats.

Surveillance après la mise sur le marché :

- Les produits doivent être régulièrement échantillonnés et analysés dans le cadre d'une stratégie postcommercialisation axée sur les risques pour s'assurer que les produits sont stockés correctement et répondent toujours aux normes de qualité souhaités jusqu'à leur distribution au patient. Cela permet également d'identifier les médicaments non conformes et falsifiés qui pourraient avoir été introduits frauduleusement dans la chaîne d'approvisionnement.

B. Produits approuvés par l'ANRP du pays d'utilisation ou d'autres ANRP reconnues

Contrôle de la qualité avant l'expédition :

- Un contrôle de la qualité est obligatoire au niveau du fabricant avant l'envoi du produit à l'agence d'approvisionnement.
- L'agence d'approvisionnement doit effectuer des inspections avant expédition sur des produits choisis au hasard par l'intermédiaire d'un agent d'inspection indépendant. L'agence d'inspection indépendante est chargée de prélever les échantillons et de les envoyer à un laboratoire respectant les normes internationales (p. ex., présélectionné par l'OMS ou accrédité ISO:IEC 17025) pour des essais de contrôle qualité. Ce processus s'ajoute aux essais de contrôle de la qualité effectués par le fabricant.

Contrôle de la qualité après expédition, notamment le contrôle à l'importation (inspection et essais de contrôle de la qualité à l'importation et à l'arrivée à l'entrepôt de distribution/stockage) :

- Le contrôle de la qualité après expédition peut être envisagé au niveau de l'agence d'approvisionnement.
- Les produits peuvent être échantillonnés au hasard et envoyés pour analyse indépendante par un laboratoire. Les essais doivent viser à évaluer la conformité aux caractéristiques du produit. Le recours à un laboratoire respectant les normes internationales (p. ex., présélectionné par l'OMS ou accrédité ISO:IEC 17025) est recommandé pour assurer l'exactitude des résultats.

Surveillance après la mise sur le marché :

- Les produits doivent être régulièrement échantillonnés et analysés dans le cadre d'une stratégie postcommercialisation axée sur les risques pour s'assurer que les produits sont stockés correctement et répondent toujours aux normes de qualité souhaitées jusqu'à leur distribution au patient. Cela permet également d'identifier les médicaments non conformes et falsifiés qui pourraient avoir été introduits frauduleusement dans la chaîne d'approvisionnement.

C. Lorsque les conditions établies aux points A. et B. ne sont pas remplies ou qu'il est nécessaire de réévaluer la qualité du produit

Contrôle de la qualité avant l'expédition :

- Un contrôle de la qualité est obligatoire au niveau du fabricant avant l'envoi du produit à l'agence d'approvisionnement.
- L'agence d'approvisionnement doit effectuer des inspections avant expédition sur des produits choisis au hasard dans chaque envoi par l'intermédiaire d'un agent d'inspection indépendant. L'agence d'inspection indépendante est chargée de prélever les échantillons qui sont envoyés à un laboratoire de contrôle de la qualité présélectionné par l'OMS ou accrédité ISO:IEC 17025 pour des essais de contrôle qualité. Ce processus s'ajoute aux essais de contrôle de la qualité effectués par le fabricant.

Contrôle de la qualité après expédition, notamment le contrôle à l'importation (inspection et essais de contrôle de la qualité à l'importation et à l'arrivée à l'entrepôt de distribution/stockage) :

- Le contrôle de la qualité après expédition est obligatoire au niveau de l'agence d'approvisionnement.
- Les produits doivent être échantillonnés au hasard et envoyés pour analyse indépendante par un laboratoire. Le recours à un laboratoire présélectionné par l'OMS ou accrédité ISO:IEC 17025 est requis pour assurer l'exactitude des résultats. Les échantillons doivent être analysés pour vérifier leur conformité aux caractéristiques du produit.

Surveillance après la mise sur le marché :

- Les produits doivent être régulièrement échantillonnés et analysés dans le cadre d'une stratégie postcommercialisation axée sur les risques pour s'assurer que les produits sont stockés correctement et répondent toujours aux normes de qualité souhaitées jusqu'à leur distribution au patient. Cela permet également d'identifier les médicaments non conformes et falsifiés qui pourraient avoir été introduits frauduleusement dans la chaîne d'approvisionnement.

MODULE III

INFORMATIONS TECHNIQUES SUR
LES PRODUITS DE SMNI
D'IMPORTANCE VITALE

OXYTOCINE

MISOPROSTOL

SULFATE DE MAGNÉSIUM

GENTAMICINE

DIGLUCONATE DE CHLORHEXIDINE À 7,1 %

AMOXICILLINE

RÉHYDRATATION ORALE




ZINC

MODULE III

INFORMATIONS TECHNIQUES SUR LES PRODUITS DE SMNI D'IMPORTANCE VITALE

Le présent module fournit des informations techniques utiles sur les produits de SMNI d'importance vitale de l'UNCoLSC afin d'aider les agences d'approvisionnement à établir les spécifications techniques des produits à présélectionner et/ou à évaluer le dossier d'information sur le produit présenté par le fabricant lorsqu'une évaluation complète est nécessaire. L'information fournie dans ce module est fondée sur l'examen des monographies et de la documentation des pharmacopées, ainsi que sur des consultations internes d'experts.

Ce module porte sur les produits de SMNI d'importance vitale de l'UNCoLSC suivants :

 Santé maternelle	 Santé néonatale	 Santé infantile
Oxytocine Solution injectable, 10 UI en 1 ml	Gentamicine Solution injectable 10 mg/ml en flacon de 2 ml 40 mg/ml en flacon de 2 ml	Amoxicilline Comprimés dispersibles, 250 mg
Misoprostol Comprimés, 200 microgrammes	Digluconate de chlorhexidine à 7,1 % Solution ou gel	Soluté de réhydratation orale
Sulfate de magnésium Solution injectable 500 mg/ml en ampoule de 2 ml ou 10 ml		Zinc Sulfate, gluconate, acétate et citrate ; comprimés dispersibles, 10 mg, 20 mg ; solution buvable dosée à 10 mg par unité

OXYTOCINE

SOLUTION INJECTABLE, 10 UI EN 1 ML

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

L'hémorragie du post-partum (HPP) désigne un saignement excessif après l'accouchement. Si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner une anémie, un état de choc et même la mort. L'hémorragie du post-partum est la principale cause de mortalité maternelle dans les pays à faibles revenus et à revenus intermédiaires. Un dépistage, une prévention et un traitement appropriés de l'hémorragie du post-partum peuvent sauver la vie des femmes et réduire le taux mondial de mortalité maternelle.

La prévention et le traitement de la plupart des cas d'hémorragie du post-partum nécessitent l'utilisation d'un médicament utérotonique pour augmenter les contractions musculaires dans l'utérus comprimant les vaisseaux sanguins. L'ocytocine est recommandée par l'OMS comme médicament de première intention pour la prévention et le traitement de l'hémorragie du post-partum. Il est également considéré comme un médicament essentiel pour la santé infantile par la Commission des Nations Unies sur les produits d'importance vitale pour les femmes et les enfants.

D'autres médicaments utérotoniques, comme le misoprostol, l'ergotamine et l'ergométrine, présentent certains inconvénients. Le misoprostol est le médicament de deuxième intention, celui recommandé par l'OMS pour la prévention et le traitement de l'hémorragie du post-partum seulement lorsque l'utilisation de l'ocytocine n'est pas possible. Il est recommandé chez les femmes qui accouchent à l'extérieur d'un établissement de santé (p. ex., accouchements à domicile), car il est administré par voie orale plutôt que par injection. L'ergotamine et l'ergométrine ayant plus d'effets secondaires, ils ne doivent être administrés qu'après l'expulsion du placenta, doivent être maintenus dans la chaîne du froid et sont contre-indiqués dans de nombreux cas, notamment la pré-éclampsie.

L'ocytocine étant le médicament utérotonique le plus sûr et le plus efficace pour la prévention et le traitement de l'hémorragie du post-partum, il doit être préféré à d'autres médicaments utérotoniques et mis à disposition dans tous les établissements de santé pour aider à réduire les taux de mortalité maternelle et améliorer la santé maternelle globale.

POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. L'achat doit être réalisé auprès de sources de confiance, à savoir des fabricants présélectionnés par l'OMS, approuvés par une SRA ou recommandés par un comité d'experts et justifiant de la fourniture de produits de qualité par le passé.
2. Les acheteurs doivent concentrer leurs efforts sur la qualité du produit afin de s'assurer de sa stérilité et de son innocuité pour les patients, puisque l'ocytocine est un médicament injectable.

POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

Caractéristiques du produit

L'ocytocine doit être conforme aux spécifications de qualité détaillées dans la section [Caractéristiques du produit](#) ci-dessous.

Conditionnement et étiquetage

Le système de fermeture du contenant (ampoule/flacon) doit être suffisamment étanche pour préserver la stérilité du produit tout au long de sa durée de conservation.

Le point 4 de l'annexe A2 du présent document contient des informations supplémentaires concernant le conditionnement et l'étiquetage de l'ocytocine.

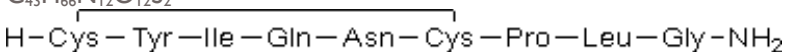
Stockage, transport et distribution

L'ocytocine achetée doit être étiquetée et stockée entre 2 °C et 8 °C du lieu de fabrication au lieu d'utilisation pour maintenir la qualité du produit.

Bien que certains fabricants affirment que le produit peut être stocké à température ambiante contrôlée, entre 20 °C et 25 °C, il convient de noter que la température ambiante dans les établissements de santé des pays tropicaux dépasse souvent la température ambiante contrôlée, ce qui peut altérer la qualité de l'ocytocine.

L'ocytocine est sensible à la température et perd de son efficacité après trois mois de stockage à des températures supérieures à 30 °C. Des problèmes de qualité importants peuvent découler d'un transport et d'un stockage inappropriés, qui peuvent exposer le produit à des températures élevées susceptibles de le dégrader et de diminuer considérablement sa puissance.

Des registres détaillés de toutes les étapes du transport entre la date à laquelle l'ocytocine quitte le fabricant du produit pharmaceutique fini et son arrivée à l'établissement acheteur doivent être fournis pour s'assurer que le produit n'a pas été soumis à des températures défavorables pendant une période potentiellement néfaste. L'acheteur doit s'entendre avec le fabricant et/ou le distributeur du produit pharmaceutique fini pour utiliser les moyens de transport et de manutention les plus appropriés pour protéger le produit d'une exposition à des températures élevées. Des enregistreurs de données ou des intégrateurs température-temps appropriés peuvent être utilisés pour alerter les acheteurs de tout problème pendant le transport pouvant entraîner une éventuelle dégradation de l'ocytocine.

Nom du médicament	Oxytocine en solution injectable
Nom chimique	Oxytocine (L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-asparaginyll-L-cysteinyl-L-prolyl-L-leucylglycinamide cyclique (1→6)-disulfure) L'oxytocine est un nonapeptide cyclique synthétique ayant la structure de l'hormone produite par le lobe postérieur de la glande pituitaire qui stimule la contraction de l'utérus et l'éjection du lait chez les mammifères récepteurs. Entièrement synthétique, elle ne contient pas de vasopressine et a un effet constant et fiable.
Structure chimique	$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ 
Forme pharmaceutique	Solution stérile injectable Solution limpide, incolore
Composition qualitative et quantitative	L'oxytocine injectable est une solution stérile d'oxytocine ou une dilution stérile d'une solution concentrée d'oxytocine dans l'eau pour préparations injectables. Elle contient 10 UI d'oxytocine par ml. Liste des excipients éventuels ¹ : <ul style="list-style-type: none"> - Acide acétique - Chlorobutanol - Éthanol - Acétate de sodium trihydraté - Eau pour préparations injectables
Conditionnement et présentation	La Liste des médicaments essentiels de l'OMS indique « injection d'oxytocine 10 UI dans 1 ml », ce qui n'oblige pas à acheter une présentation en particulier d'oxytocine injectable. L'oxytocine injectable est généralement conditionnée en ampoules de verre. Cependant, certains fabricants conditionnent le produit en flacons de verre ou de plastique.

¹ Sur la base de la formulation d'un produit d'origine (Syntocinon)[®].

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une SRA offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de tels produits ou de produits recommandés par un comité d'experts, les médicaments issus de sources de confiance, comme des fabricants agréés par les agences des Nations Unies, peuvent être envisagés. Éventuellement, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué dans le [module II](#).

Produits présélectionnés par l'OMS

En février 2018, deux solutions injectables d'ocytocine sont présélectionnées par l'OMS, comme indiqué ci-dessous. Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles au moment de l'achat à l'adresse <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>.

Tableau O-1. Liste des solutions injectables d'ocytocine présélectionnées par l'OMS

N° DE RÉF. OMS.	RH050	RH053(a)
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	PT Sanbe Farma, Jl. Taman Sari no. 10, Bandung, 40116, Indonésie	Grindeks JSC, 53 Krustpils Street, Riga, 1057, Lettonie
SITE DE FABRICATION	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : PT Sanbe Farma, Sterile Preparation Plant, Unit 3, Jl. Industri Cimarene No. 8, Desa Cimareme, Kecamatan Ngamprah, Kabupaten Bandung Barat, 40553, Indonésie	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : HBM Pharma SRO, Sklabinska 30, Martin, 036 80, Slovaquie
FORME GALÉNIQUE ET DOSAGE	Solution injectable dosée à 10 UI/ml	Solution injectable dosée à 10 UI/ml
CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	Ampoule en verre de type I 1 ml x 10	Ampoule en verre de type I 1 ml x 5 1 ml x 10
DATE DE PRÉSÉLECTION	30 juin 2017	16 avril 2015
DURÉE DE CONSERVATION	18 mois	48 mois
CONDITIONS DE STOCKAGE	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C), ne pas congeler, protéger de la lumière.	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C), protéger de la lumière.

(a) Indique un produit approuvé par une SRA et présélectionné selon une évaluation simplifiée.

Tableau O-2. Exemples de solutions injectables d'ocytocine dosées à 10 UI/ml (1 ml) approuvées par une SRA

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Syntocinon® 10 UI/ml, concentré pour solution injectable	MHRA (Royaume-Uni)	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Royaume-Uni	PL 00101/0960	Ampoule de 1 ml en verre transparent	5 ans	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C). Peut être stocké jusqu'à 30 °C pendant 3 mois, mais doit être mis au rebut passé ce délai.
Ocytocine 10 UI/ml, solution injectable	MHRA (Royaume-Uni)	Peckforton Pharmaceuticals Ltd, Royaume-Uni	PL 15760/0036	Ampoule en verre transparent conforme à la pharmacopée européenne, type I, 1 ml	4 ans	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C). Peut être stocké jusqu'à 30 °C pendant 3 mois, mais doit être mis au rebut passé ce délai.
Ocytocine 10 UI/ml, concentré pour solution injectable	MHRA (Royaume-Uni)	Hamelh Pharmaceuticals Ltd, Royaume-Uni	PL 01502/0097, PL 01502/0102	Ampoule de 1 ml en verre transparent	5 ans	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C).
Ocytocine 10 UI/ml, concentré pour solution injectable	MHRA (Royaume-Uni)	Wockhardt UK Ltd, Royaume-Uni	PL 29831/0625	Ampoule transparente en verre neutre, type I, 1 ml	3 ans	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C). Peut être stocké jusqu'à 30 °C pendant 3 mois, mais doit être mis au rebut passé ce délai.
Ocytocine 10 UI, solution injectable	MHRA (Royaume-Uni)	EVER Neuro Pharma GmbH, Autriche	PL 40369/0006	Ampoule de 1 ml en verre transparent (type I)	3 ans	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C). Peut être stocké à moins de 25 °C pendant 6 mois, mais doit être mis au rebut passé ce délai.
Ocytocine Medipha Santé 10 UI/ml, concentré pour solution injectable	MHRA (Royaume-Uni)	Medipha Santé, France	PL 34760/0006	Ampoule de 1 ml en verre transparent	3 ans	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C).
Ocytocine, solution injectable USP (synthétique)	FDA (États-Unis)	West-Ward Pharmaceutical, États-Unis	NDA #018243	Flacon unidose de 1 ml	Non spécifiée	Stocker à 25 °C ; des écarts temporaires compris entre 15 et 30 °C sont autorisés [cf. USP, Température ambiante contrôlée]* Ne pas congeler.
Ocytocine, solution injectable USP	FDA (États-Unis)	Fresenius Kabi, États-Unis	NDA #018248	Flacon unidose de 1 ml	Non spécifiée	Stocker à 20-25 °C [cf. USP, Température ambiante contrôlée]* Ne pas congeler.

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Pitocin [®] , solution injectable d'ocytocine USP	FDA (États-Unis)	Par Sterile Products LLC, États-Unis	NDA #018261	Flacon unidose de 1 ml	Non spécifiée	Stocker entre 20 et 25 °C [cf. USP, Température ambiante contrôlée]
Pitocin [®] , solution injectable d'ocytocine USP	FDA (États-Unis)	Par Sterile Products LLC, États-Unis	NDA #018261	Flacon unidose de 1 ml	Non spécifiée	Stocker entre 20 et 25 °C [cf. USP, Température ambiante contrôlée]
Oxytocine, solution injectable USP	FDA (États-Unis)	Hikma Farmaceutica, États-Unis	ANDA #200219	Flacon unidose de 1 ml	Non spécifiée	Stocker à 20-25 °C [cf. USP, Température ambiante contrôlée]* Ne pas congeler.
Syntocinon [®] 10 UI/ml, ampoule pour solution injectable	TGA (Australie)	Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd, Australie	AUST R 13383	Ampoule de 1 ml en verre transparent	Non spécifiée	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler.
Oxytocine Sandoz [®] 10 UI/ml, solution injectable en ampoule	TGA (Australie)	Sandoz Pty Ltd, Australie	AUST R 162499	Ampoule de 1 ml en verre transparent	Non spécifiée	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler.
Oxytocine Aspen [®] 10 UI/ml, solution injectable en ampoule	TGA (Australie)	Aspen Pharmcare Australia Pty Ltd, Australie	AUST R 164131	Ampoule de 1 ml en verre transparent	Non spécifiée	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Une fois retirées du réfrigérateur, les ampoules peuvent être stockées pendant 4 semaines à moins de 25 °C, dans la mesure où le produit est utilisé avant la date de péremption indiquée sur l'emballage. Passé ce délai, les ampoules doivent être mises au rebut.

* Remarque : ces conditions de stockage sont celles approuvées pour les États-Unis. Les températures ambiantes des pays à faibles revenus et à revenus intermédiaires dépassant souvent ces températures ambiantes contrôlées, il est recommandé d'inclure l'ocytocine dans la chaîne du froid à des températures comprises entre 2 et 8 °C, et de l'étiqueter comme telle.

Il est à noter que la liste ci-dessus des produits approuvés par une SRA n'est pas exhaustive. Elle est susceptible d'être modifiée au cours du temps. Lorsqu'un fabricant affirme qu'un produit est approuvé par une SRA, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l'autorisation de mise sur le marché émise par la SRA de référence
- Informations sur le produit approuvé (résumé des caractéristiques du produit (ou équivalent), notice d'information du patient (ou équivalent) et étiquetage par la SRA de référence, p. ex.)
- Déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment mais sans s'y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l'emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par la SRA de référence
- Échantillon du produit

L'acheteur peut vérifier les informations fournies sur les sites Web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autorités réglementaires de l'Union européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en
- Swissmedic (Suisse) : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/preparations/medicaments-a-usage-humain-et-veterinaire.html>
- Santé Canada (Canada) : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA Australia (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

Produits liés

D'autres présentations des solutions injectables d'ocytocine sont disponibles sur le marché :

- Ocytocine 5 UI/ml, solution injectable en ampoule de 1 ml
- Ocytocine 10 UI/ml, solution injectable en flacon multidoses de 10 ml
- Ocytocine 2 IU/2 ml, solution injectable en ampoule de 2 ml

Ces présentations sont utilisées pour les mêmes indications, aux mêmes dosages et avec le même mode d'administration. Toutefois, il est important de noter que la liste OMS des médicaments essentiels recommande la présentation 10 UI/1 ml pour des questions de praticité dans la prévention et le traitement de l'hémorragie du post-partum (HPP). D'après les recommandations de l'OMS, 10 UI doivent être administrées par voie intramusculaire ou par intraveineuse lente dans le cadre de la prévention de l'HPP, contre 10 à 40 UI par injection intraveineuse pour le traitement de cette affection.

Sur certains marchés, le coût des doses à 5 UI/ml peut rendre ce dosage intéressant pour répondre aux besoins locaux. Toutefois, la plupart des posologies applicables à l'HPP nécessitant généralement plus d'ampoules à 5 UI/ml que d'ampoules à 10 UI/ml, les coûts cumulés de cette présentation peuvent s'avérer bien supérieurs. Il est donc recommandé de n'acheter que des solutions injectables dosées à 10 UI/ml.

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



L'exposition prolongée à une source de chaleur entraîne une dégradation de l'ocytocine. Il est donc recommandé de conserver les produits à des températures comprises entre 2 et 8 °C. Les acheteurs et établissements de santé doivent disposer d'une infrastructure de chaîne du froid appropriée pour le transport et le stockage.

Durée de conservation : 18 à 60 mois, variable selon le fabricant. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.

Conditions de stockage : stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

La durée de conservation et les conditions de stockage de chaque produit présélectionné par l'OMS et approuvé par une SRA sont indiquées dans les tableaux O-1 et O-2 ci-dessus.

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Le produit doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée (pharmacopée internationale, pharmacopée américaine ou britannique, par exemple), en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement ou d'un organisme équivalent. Les paramètres de test et les critères d'acceptation des trois pharmacopées sont similaires, à l'exception des limites de pH, des substances liées et/ou des endotoxines bactériennes.

Tableau O-3. Spécifications de la pharmacopée internationale applicables aux solutions injectables d'ocytocine

Test	Critère d'acceptation	Méthode analytique
Aspect	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Inspection visuelle
Identification a) CCM	La position, l'apparence et l'intensité de la tache principale obtenue avec la solution A correspondent à celles obtenues avec la solution B.	1.14.1 CCM
b) CLHP	Le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution testée correspond à celui du pic principal obtenu avec la solution de référence.	1.14.4 CLHP
pH	pH de la solution injectable, 3-5	pH de 1,13
Dosage	90 - 110 %	1.14.4 CLHP

Test	Critère d'acceptation	Méthode analytique
Substances liées	Dans le chromatogramme obtenu avec la solution (1), la zone d'apparition qui ne dépasse pas un pic, autre que le pic principal, est plus étendue que celle du pic principal obtenu avec la solution (2) (2 %). Aucun de ces pics, autres que le pic principal, n'est plus de 2,5 fois plus étendu que la zone du pic principal obtenu avec la solution (2) (5 %).	1.14.4 CLHP
Endotoxines bactériennes	Moins de 0,5 UI d'endotoxines par UI d'ocytocine	3.4 Test de détection des endotoxines bactériennes
Stérilité	Stérile	3.2 Test de stérilité
Volume extractible	Conforme	5.6 Volume extractible pour les préparations parentérales
Particules	Conforme	5.7 Tests de détection des contaminations particulières : particules non visibles

Tableau O-4. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables aux solutions injectables d'ocytocine

Test	Critère d'acceptation	Méthode analytique
Aspect	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Inspection visuelle
Identification a) CLHP	Le temps de rétention du pic principal d'ocytocine dans le chromatogramme de la <i>solution testée</i> correspond à celui du pic de la <i>solution de référence</i> obtenue dans le <i>dosage</i> .	USP<621>
Effectuer l'un des deux tests suivants		
b) Résonance magnétique nucléaire (RMN)	Les spectres RMN de la solution de référence et de la solution testée sont similaires du point de vue qualitatif et quantitatif. Toutes les résonances du spectre de la solution de référence sont présentes dans celui de la solution testée et présentent les mêmes déplacements chimiques ($\pm 0,1$ ppm).	RMN

Test	Critère d'acceptation	Méthode analytique
c) Teneur en acides aminés	Acide aspartique : 0,90-1,10 Acide glutamique : 0,90-1,10 Proline : 0,90-1,10 Glycine : 0,90-1,10 Leucine : 0,90-1,10 Isoleucine : 0,90-1,10 Tyrosine : 0,7-1,05 Cystine : 1,4-2,1 Seules des traces d'autres acides aminés peuvent être présentes.	USP<1052>
pH	3-5	USP<791>
Dosage	90-110 %	CLHP, USP<621>
Endotoxines bactériennes	Pas plus de 35,7 unités d'endotoxines par unité d'ocytocine USP	USP<85>
Stérilité	Stérile	USP<71>
Volume extractible	Conforme	USP<1>
Particules	Répond aux exigences pour les injections de faible volume	USP<788>

Tableau O-5. Spécifications de la pharmacopée britannique applicables aux solutions injectables d'ocytocine

Test	Critère d'acceptation	Méthode analytique
Aspect	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Inspection visuelle
Identification a) CCM	La position, l'apparence et l'intensité de la tache principale obtenue dans le chromatogramme avec la solution (1) correspondent à celles de la tache obtenue avec la solution (2).	Conformément à l'Annexe III A
Identification b) CLHP	Le temps de rétention du pic du chromatogramme obtenu avec la solution (1) correspond à celui du pic principal obtenu avec la solution (2).	Conformément à l'Annexe III D
pH	3,5-4,5	Conformément à l'Annexe V L
Dosage	90-110 %	CLHP, conformément à l'Annexe III D
Endotoxines bactériennes	Conforme	Conformément à la pharmacopée européenne 2.6.14

Oxytocine

Test	Critère d'acceptation	Méthode analytique
Stérilité	Stérile	Conformément à la pharmacopée européenne 2.6.1
Volume extractible	Conforme	Conformément à la pharmacopée européenne 2.9.17
Particules	Conforme	Conformément à la pharmacopée européenne 2.9.19

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Antepartum

- Déclenchement de l'accouchement pour raisons médicales, par exemple en cas de dépassement du terme, de rupture prématurée des membranes ou d'hypertension gravidique (pré-éclampsie)
- Stimulation du travail en cas d'inertie utérine
- Traitement complémentaire lors des premiers mois de grossesse pour la prise en charge des fausses couches incomplètes, des fausses couches en cours et des grossesses arrêtées

Post-partum

- En cas de césarienne, après la naissance de l'enfant
- Prévention et traitement de l'atonie et de l'hémorragie utérine du post-partum

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

Déclenchement ou stimulation du travail : la perfusion intraveineuse (goutte à goutte) est le seul mode d'administration acceptable pour le déclenchement ou la stimulation du travail.

Un contrôle précis du débit de perfusion est essentiel. Une pompe à perfusion ou autre appareil similaire et une surveillance régulière des contractions et du rythme cardiaque fœtal sont nécessaires pour assurer une administration sûre de l'ocytocine dans le cadre du déclenchement ou de la stimulation du travail. Si l'intensité des contractions utérines devient trop importante, la perfusion peut être interrompue immédiatement. La stimulation utérine provoquée par l'ocytocine s'estompera alors rapidement.

Il convient ensuite de démarrer une perfusion intraveineuse d'une solution ne contenant pas d'ocytocine, de préférence une solution physiologique électrolytique, sauf contre-indication particulière.

Pour préparer la solution habituelle pour perfusion intraveineuse, mélanger en conditions aseptiques 1 ml (10 unités) d'ocytocine à 1 000 ml d'un diluant non hydratant.

La solution obtenue, mélangée dans la poche de perfusion pour assurer son homogénéité, contient 10 milliunités (mU) d'ocytocine par ml. Ajouter la poche contenant la solution ocytocique diluée au système par l'intermédiaire d'une pompe à perfusion constante ou d'un autre appareil similaire permettant de gérer le débit de perfusion avec précision.

La dose initiale ne doit pas dépasser 1 à 2 mU/minute. Cette dose peut être augmentée par pas maximal de 1 à 2 mU/min. jusqu'à ce qu'un rythme de contractions similaire à celui d'un travail normal soit établi.

Il convient de surveiller le rythme cardiaque fœtal, la tonicité de l'utérus au repos, ainsi que la fréquence, la durée et l'intensité des contractions.

La perfusion d'ocytocine doit être interrompue immédiatement en cas d'hyperactivité utérine ou de détresse fœtale. De l'oxygène doit alors être administré à la mère. La mère et le fœtus doivent faire l'objet d'un examen par le médecin.

Fausses couches incomplètes, fausses couches en cours et grossesses arrêtées : perfusion intraveineuse avec 500 ml de sérum physiologique ou de sérum physiologique avec 5 % de dextrose, auxquels sont ajoutées 10 unités d'ocytocine. Débit de perfusion recommandé de 20 à 40 gouttes/minute.

Césarienne : 5 UI par perfusion intraveineuse après l'accouchement.

Prévention de l'hémorragie utérine du post-partum : 10 UI par injection intramusculaire ou perfusion intraveineuse après l'accouchement et après avoir confirmé l'absence de deuxième (ou troisième) enfant in utero. Chez les femmes qui se sont vu administrer de l'ocytocine pour déclencher ou stimuler le travail, la perfusion doit être poursuivie à un débit accru pendant le troisième stade du travail et pendant les heures suivantes.

Traitement de l'hémorragie utérine du post-partum : 10 à 40 unités d'ocytocine peuvent être ajoutées à 1 000 ml de diluant non hydratant et administrées par perfusion intraveineuse au débit nécessaire pour contrôler l'atonie utérine.

Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients du produit
- Contractions utérines hypertoniques, obstacle mécanique à l'accouchement, détresse fœtale

Toute contre-indication au travail spontané ou à l'accouchement par voie basse liée au fœtus ou à la mère, par exemple :

- Disproportion fœto-pelvienne importante
- Anomalie de la présentation fœtale
- Placenta praevia et vasa praevia
- Hématome rétroplacentaire
- Procidence du cordon
- Distension excessive de l'utérus ou résistance amoindrie de l'utérus à la rupture, notamment après plusieurs grossesses
- Polyhydramnios
- Grande multiparité
- Présence d'une cicatrice utérine consécutive à une intervention chirurgicale importante, notamment une césarienne

L'ocytocine ne doit pas être utilisée de manière prolongée chez les patientes présentant une inertie utérine résistante à cette molécule, une pré-éclampsie sévère ou des troubles cardiovasculaires sévères.

L'ocytocine ne doit pas être administrée dans les 6 heures suivant la prise de prostaglandines par voie vaginale (voir « [Interactions médicamenteuses et autres interactions](#) » ci-dessous).

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

L'ocytocine ne doit être administrée que par injection intramusculaire ou perfusion intraveineuse, et jamais par injection d'un bolus intraveineux, car elle pourrait causer une hypotension aiguë transitoire accompagnée d'un flush et d'une tachycardie réflexe.

Déclenchement du travail

Le déclenchement du travail par l'ocytocine ne doit être tenté que lorsque des raisons médicales le justifient. L'administration de la molécule doit avoir lieu en milieu hospitalier, sous la supervision d'une équipe médicale qualifiée.

Troubles cardiovasculaires

L'ocytocine doit être administrée avec précaution chez les patientes prédisposées à une ischémie myocardique liée à un trouble cardiovasculaire existant (par exemple cardiomyopathie hypertrophique, valvulopathie cardiaque, et/ou ischémie cardiaque, notamment angor de Prinzmetal), afin d'éviter toute modification importante de la tension artérielle et du rythme cardiaque chez ces patientes.

Syndrome du QT long

L'ocytocine doit être administrée avec précaution chez les patientes atteintes du syndrome du QT long ou présentant des symptômes liés, ainsi que chez les patientes prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir « [Interactions médicamenteuses et autres interactions](#) » ci-dessous).

Il convient de suivre les recommandations ci-dessous lors de l'administration d'ocytocine pour déclencher ou stimuler le travail :

- Détresse fœtale et décès du fœtus : l'administration de doses excessives d'ocytocine entraîne une surstimulation utérine susceptible d'aboutir à une détresse, une asphyxie et au décès du fœtus, ou à une hypertonicité, des contractions tétaniques ou une rupture de l'utérus. Une surveillance rapprochée du rythme cardiaque fœtal et de la motilité utérine (fréquence, intensité et durée des contractions) est essentielle pour permettre d'ajuster le dosage en fonction de chaque patiente.
- En cas de disproportion fœto-pelvienne limite, d'inertie utérine secondaire, d'hypertension gravidique faible ou modérée, de troubles cardiaques, ainsi que chez les patientes de plus de 35 ans ayant déjà subi une césarienne : ces situations imposent des précautions particulières.
- Coagulation intravasculaire disséminée : dans de rares cas, le déclenchement pharmacologique du travail par le biais d'agents utérotoniques comme l'ocytocine augmente le risque de coagulation intravasculaire disséminée post-partum. Ce risque provient du déclenchement lui-même et non d'un agent en particulier. Il est notamment majoré si la patiente présente d'autres facteurs de risque, par exemple si elle est âgée de 35 ans ou plus, si des complications sont survenues au cours de la grossesse et si l'âge gestationnel est supérieur à 40 semaines. Chez ces femmes, l'ocytocine et les autres médicaments alternatifs doivent être utilisés avec précaution, et le médecin doit prêter une attention particulière aux signes de coagulation intravasculaire disséminée.

Décès intra-utérin

En cas de décès intra-utérin du fœtus et/ou en présence de méconium dans le liquide amniotique, il convient d'éviter le travail difficile en raison du risque d'embolie amniotique.

Intoxication à l'eau

L'ocytocine présente une légère activité diurétique. Ainsi, son administration prolongée par voie intraveineuse à forte dose en parallèle de volumes importants de liquides, comme peuvent le nécessiter le traitement des fausses couches en cours et des grossesses arrêtées, ainsi que la prise en charge de l'hémorragie du post-partum, peut provoquer une intoxication hydrique associée à une hyponatrémie. La combinaison de l'effet diurétique de l'ocytocine et de l'administration intraveineuse de liquides peut entraîner une hypervolémie aboutissant à une forme hémodynamique d'œdème pulmonaire aigu sans hyponatrémie. Pour éviter cette rare complication, il convient de prendre les précautions suivantes dès que de fortes doses d'ocytocine sont administrées sur une période prolongée : un diluant contenant des électrolytes doit être utilisé (et non du dextrose), le volume de liquide de perfusion doit être limité (en réalisant une perfusion dont la concentration en ocytocine est supérieure à la concentration recommandée pour le déclenchement ou la stimulation du travail à terme), la prise orale de liquide doit être limitée, un tableau de l'équilibre liquidien doit être réalisé et les électrolytes sériques doivent être mesurés en cas de suspicion de déséquilibre.

Insuffisance rénale

Des précautions particulières doivent être prises chez les patientes souffrant d'une insuffisance rénale sévère en raison du risque de rétention hydrique et d'accumulation de l'ocytocine.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

Prostaglandines et leurs analogues

Les prostaglandines et leurs analogues facilitent la contraction du myomètre. L'ocytocine peut donc potentialiser l'action utérine des prostaglandines et de leurs analogues, et inversement (voir « [Contre-indications](#) » ci-dessus).

Médicaments allongeant l'intervalle QT

L'ocytocine doit être considérée comme un arythmogène potentiel chez les patientes présentant d'autres facteurs de risque en lien avec les torsades de pointes, notamment les patientes prenant des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou ayant des antécédents de syndrome du QT long (voir « [Avertissements spécifiques et précautions d'emploi](#) » ci-dessus).

Anesthésiques par inhalation

Les anesthésiques par inhalation (p. ex., cyclopropane, halothane, sévoflurane, desflurane) ont un effet relaxant sur l'utérus et inhibent notablement le tonus utérin, ce qui peut limiter l'effet utérotonique de l'ocytocine. Des cas d'anomalie du rythme cardiaque ont par ailleurs été signalés en lien avec leur utilisation concomitante avec l'ocytocine.

Vasoconstricteurs/sympathomimétiques

L'ocytocine peut majorer l'effet vasopresseur des vasoconstricteurs et sympathomimétiques, même ceux contenus dans les anesthésiques locaux.

Anesthésiques caudaux

Administrée pendant ou après une anesthésie caudale, l'ocytocine peut majorer l'effet vasopresseur des agents vasoconstricteurs et sympathomimétiques.

Grossesse et allaitement

Aucune étude sur les effets de l'ocytocine sur la santé reproductive des animaux n'a été réalisée. La fréquence d'utilisation de ce médicament, sa structure chimique et ses propriétés pharmacologiques ne suggèrent néanmoins pas de majoration du risque d'anomalies fœtales si les consignes d'utilisation sont respectées.

L'ocytocine est excrétée en faible quantité dans le lait maternel. Toutefois, elle ne devrait pas causer d'effets délétères au nouveau-né, car elle passe dans le système alimentaire où elle est rapidement inactivée.

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

L'ocytocine peut déclencher le travail et son administration nécessite donc une vigilance particulière en cas de conduite ou d'utilisation de machines. Les femmes ressentant des contractions utérines ne doivent ni conduire ni utiliser de machines.

Effets indésirables

La sensibilité utérine à l'ocytocine étant très variable selon les patientes, des spasmes utérins peuvent se déclencher à des doses faibles. L'administration de doses excessives d'ocytocine par perfusion intraveineuse dans l'objectif de déclencher ou stimuler le travail peut entraîner une surstimulation utérine susceptible d'aboutir à une détresse, une asphyxie et au décès du fœtus, ou à une hypertonicité, des contractions tétaniques ou une rupture de l'utérus.

L'injection intraveineuse rapide d'un bolus d'ocytocine à des doses de plusieurs UI peut entraîner une hypotension transitoire aiguë accompagnée d'un flush et d'une tachycardie réflexe (voir « Avertissements spécifiques et précautions d'emploi » ci-dessus).

Ces modifications hémodynamiques rapides peuvent entraîner une ischémie cardiaque, en particulier chez les patientes souffrant déjà de troubles cardiovasculaires. L'injection intraveineuse rapide d'un bolus d'ocytocine à des doses de plusieurs UI peut entraîner un allongement de l'intervalle Qtc.

Dans de rares cas, le déclenchement pharmacologique du travail par le biais d'agents utérotoniques comme l'ocytocine augmente le risque de coagulation intravasculaire disséminée post-partum (voir « Avertissements spécifiques et précautions d'emploi » ci-dessus).

Intoxication à l'eau

Des cas d'intoxication à l'eau associée à une hyponatrémie maternelle et néonatale ont été signalés lors de l'administration de fortes doses d'ocytocine avec des volumes importants de liquides non électrolytiques sur une durée prolongée (voir « Avertissements spécifiques et précautions d'emploi » ci-dessus). La combinaison de l'effet diurétique de l'ocytocine et de l'administration intraveineuse de liquides peut entraîner une forme hémodynamique d'œdème pulmonaire aigu sans hyponatrémie (voir « Avertissements spécifiques et précautions d'emploi » ci-dessus).

Les symptômes d'une intoxication à l'eau peuvent notamment inclure :

- Céphalées, anorexie (perte d'appétit), nausées, vomissements et douleurs abdominales
- Léthargie, somnolence, perte de conscience et crises d'épilepsie généralisée tonico-cloniques
- Faible concentration sanguine en électrolytes

Les effets indésirables répertoriés dans les tableaux ci-dessous sont classés en ordre de fréquence décroissante selon la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1,000, < 1/100$), rares ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$), très rares ($< 1/10,000$), signalements isolés compris, et inconnus (impossible d'estimer la fréquence sur la base des données disponibles). Les effets indésirables des médicaments (EIM) ci-dessous sont issus des résultats d'essais cliniques, ainsi que de signalements de pharmacovigilance.

Les EIM signalés dans le cadre de la pharmacovigilance de l'ocytocine proviennent de signalements spontanés ou de cas issus de la littérature. Ces effets étant signalés sur la base du volontariat parmi une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable, raison pour laquelle ils sont classés dans la catégorie Fréquence inconnue. Les effets indésirables des médicaments sont répertoriés par classe de systèmes d'organes du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Au sein de chaque classe, les EIM sont présentés par gravité décroissante.

Effets indésirables des médicaments pour la mère

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS
Troubles du système immunitaire	Rares : réaction anaphylactique/anaphylactoïde associée à une dyspnée, une hypotension ou un choc anaphylactique/anaphylactoïde
Troubles du système nerveux	Fréquents : céphalées
Troubles cardiaques	Fréquents : tachycardie, bradycardie Peu fréquents : arythmie Fréquence inconnue : ischémie myocardique, allongement de l'intervalle QTc
Troubles vasculaires	Fréquence inconnue : hypotension, hémorragie
Troubles gastro-intestinaux	Fréquents : nausées et vomissements
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Rare : rash
Affections en cours de grossesse, post-partum et périnatales	Fréquence inconnue : hypertonicité utérine, contractions tétaniques de l'utérus, rupture de l'utérus
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence inconnue : intoxication à l'eau, hyponatrémie maternelle
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquence inconnue : œdème pulmonaire aigu
Troubles systémiques et du site d'administration	Fréquence inconnue : flush

Troubles du système sanguin et lymphatique	Fréquence inconnue : coagulation intravasculaire disséminée
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Fréquence inconnue : angioœdème

Effets indésirables des médicaments pour le fœtus/le nouveau-né

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS
Affections en cours de grossesse, post-partum et périnatales	Fréquence inconnue : syndrome de détresse fœtale, asphyxie, décès
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence inconnue : hyponatrémie néonatale

Surdosage

La dose létale de l'ocytocine n'a pas été établie. Cette substance est inactivée par les enzymes protéolytiques du système digestif. Elle n'est ainsi pas absorbée par les intestins et son ingestion ne devrait donc pas être toxique.

Les symptômes et conséquences du surdosage sont présentés dans les sections « Avertissements spécifiques et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » ci-dessus. Par ailleurs, des cas d'hématome rétroplacentaire et/ou d'embolie amniotique consécutifs à une stimulation utérine excessive ont également été signalés.

Traitement : lorsque des signes ou symptômes de surdosage se produisent pendant une administration intraveineuse continue d'ocytocine, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion et de placer la mère sous oxygène. En cas d'intoxication à l'eau, il est crucial de limiter l'apport en liquides, de favoriser la diurèse, de corriger le déséquilibre électrolytique et de prendre en charge les convulsions éventuelles. En cas de coma, veiller à la non-obstruction des voies respiratoires et prendre les mesures habituelles destinées aux patients inconscients.

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Les informations de la présente annexe ont pour but d'aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de réaliser une présélection complète de solutions injectables d'ocytocine. Lors de l'évaluation de l'intégralité de la documentation de la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations spécifiques suivantes concernant les solutions injectables d'ocytocine.

Principe actif

En février 2018, aucun principe actif n'est présélectionné par l'OMS.

Cinq fabricants du principe actif (ocytocine) ont obtenu un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP), confirmant qu'il présente une qualité suffisante pour être utilisé dans des médicaments.

Fabricants du principe actif disposant d'un certificat CEP

Substance	Détenteur du certificat	Numéro de certificat	Date de mise sur le marché	Type
Ocytocine (monographie 780)	Aspen Oss B.V. NL 5349 AB Oss, Pays-Bas	RI-CEP 2000-150-Rev 03	07/04/2016	Substance chimique
Ocytocine (monographie 780)	Hemmo Pharmaceuticals Pvt. Ltd. In 400 613 Mumbai, Inde	RI-CEP 2008-029-Rev 00	16/10/2015	Substance chimique
Ocytocine (monographie 780)	Shanghai Soho-Yiming Pharmaceuticals Co., Ltd. CN 201 707 Chonggu Town, Chine	RI-CEP 2011-003-Rev 00	25/08/2017	Substance chimique
Ocytocine (monographie 780)	Joint Stock Company "Grindeks" LV 1057 Riga, Lettonie	RI-CEP 2002-200-Rev 01	10/01/2014	Substance chimique
Ocytocine (monographie 780)	Shenzhen Jymed Technology Co., Ltd. Cn 518 057 Shenzhen, Chine	R0-CEP 2015-376-Rev 00	27/11/2017	Substance chimique

Carbétocine

Les autres fabricants du principe actif doivent prouver leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication et fournir la documentation concernant la qualité de leur principe actif conformément aux directives de l'OMS.¹

Les spécifications du principe actif (ocytocine) doivent être conformes à la monographie de la pharmacopée (Ph.Int., Ph.Eur./BP ou USP). Elles doivent également comporter des tests/limites supplémentaires pour les solvants résiduels et les endotoxines bactériennes. Si le principe actif doit être utilisé dans la fabrication aseptique de la solution injectable d'ocytocine sans autre procédure de stérilisation appropriée, il doit passer le test de stérilité.

L'ocytocine est hygroscopique. Elle doit donc être stockée dans un conteneur hermétique, à l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2 et 8 °C. Si elle est stérile, elle doit être stockée dans un conteneur stérile, hermétique et doté d'un témoin d'intégrité.

Excipients

Les excipients des solutions injectables d'ocytocine sont les suivants.² Les excipients ne posent aucun problème particulier.

Excipients des solutions injectables d'ocytocine

Ingrédient	Fonction
Acide acétique	Ajustement de pH
Chlorobutanol	Conservateur
Éthanol	Co-solvant
Acétate de sodium trihydraté	Agent tampon
Eau pour préparations injectables	Véhicule

L'acide acétique est principalement utilisé pour ajuster le pH. Certaines formulations peuvent également utiliser de l'hydroxyde de sodium pour accomplir cette fonction. L'ajustement du pH est essentiel pour assurer la stabilité de l'ocytocine, Nachtmann et coll.³ ayant démontré que cette substance présente une stabilité maximale à un pH compris entre 3 et 5. Hawe et coll.⁴ ont par ailleurs signalé que la dégradation de l'ocytocine était pH et température dépendante et suivait quasiment une cinétique de premier ordre. La dégradation est la plus rapide à un pH 9,0, puis de 7, de 2 et de 4,5. La dégradation de l'ocytocine dans les formulations dont les pH sont compris entre 2 et 9 suit la loi

¹ OMS. 2012. « Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part. » Annexe 4. *Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques*. 46^e rapport. Série de rapports techniques, N° 970. Genève : OMS.

² Sur la base de la formulation d'un produit d'origine (Syntocinon)[®].

³ Nachtmann, F., K. Krummen, F. Maxl et E. Reimer. 1981. « Oxytocin. Analytical profiles of drug substances. » *Analytical Profiles of Drug Substances* 10: 563–600.

⁴ Hawe, A., R. Poole, S. Romeijn Piotr Kasper, R. van der Heijden et W. Jiskoo. 2009. « Towards Heat-stable Oxytocin Formulations: Analysis of Degradation Kinetics and Identification of Degradation Products. » *Pharm Res* 26(7): 1679–88.

d'Arrhenius, les formulations à un pH de 4,5 étant les plus stables. Ces informations sont importantes pour la préparation de solutions injectables d'ocytocine.

Le chlorobutanol peut être absent de certaines formulations, car les solutions injectables d'ocytocine à 10 UI/ml sont pensées pour une utilisation unidose et ne nécessitent donc généralement pas de conservateur antibactérien. Toutefois, certains fabricants peuvent ajouter un conservateur dans le cadre du traitement aseptique du produit, lorsqu'une exposition du produit est possible pendant les opérations de transvasement, remplissage et conditionnement. Ainsi, en cas de contamination à l'état de traces au cours du processus de fabrication, le conservateur ajouté peut rendre le produit stérile.

Lorsque le chlorobutanol entre dans la composition du produit en tant que conservateur antimicrobien, son dosage (teneur en conservateur) doit être mentionné dans les spécifications du produit pharmaceutique fini. Si la limite inférieure du critère d'acceptation proposé pour le dosage du chlorobutanol est inférieure à 90 %, l'efficacité doit être démontrée par des études appropriées (chapitres généraux de l'USP ou de la Ph. Eur. traitant des conservateurs antimicrobiens, p. ex.), à l'aide d'un lot de produit pharmaceutique fini contenant une concentration de chlorobutanol correspondant à cette limite inférieure.

L'efficacité du conservateur antimicrobien (en plus de la teneur en conservateur) sur la durée de conservation proposée doit être testée sur un lot primaire du produit pharmaceutique fini, qu'il y ait ou non une différence entre le critère d'acceptation de la teneur en conservateur au moment de la libération et sur la durée de conservation du produit.

Processus de fabrication

La solution injectable d'ocytocine est un médicament simple à fabriquer, le processus de stérilisation et la stérilité du site de production étant les principaux problèmes de qualité susceptibles d'être rencontrés.

Elle est fabriquée suivant un processus standard, mené dans des conditions d'asepsie appropriées et comportant les étapes suivantes : préparation de la solution avec ajustement du pH, filtration pré-stérile et stérile, remplissage et scellage des ampoules/flacons. Il convient de définir des paramètres opérationnels satisfaisants, ainsi que des contrôles intégrés au processus à chaque étape de la fabrication.

L'ocytocine étant sensible à la chaleur, la stérilisation terminale par vapeur n'est pas une méthode acceptable. La solution injectable d'ocytocine doit être fabriquée selon une méthode aseptique de bout en bout, ou une filtration stérile de la solution principale doit être réalisée avant un remplissage aseptique.

Lorsqu'un traitement aseptique est mis en œuvre, tous les ingrédients doivent être stériles et répondre aux critères du test de stérilité avant utilisation.

Les filtres utilisés en filtration stérile doivent être validés par rapport aux éléments suivants : dimension des pores, compatibilité avec le produit, absence de substances extractibles et absence d'adsorption du principe actif ou de l'un des composants.

La solution injectable d'ocytocine est fabriquée en dissolvant le principe actif (ocytocine) dans le diluant (solution d'excipients). Le principe actif étant hygroscopique (il tend à absorber l'humidité ambiante), il doit être stocké dans un environnement à l'humidité relative contrôlée avant son mélange avec le diluant pour éviter toute dégradation. Il est

Carbétocine

nécessaire de maintenir la température de l'ocytocine préparée entre 2 et 8 °C à l'aide d'accumulateurs de froid et de glacières équipées d'un thermomètre. Une fois préparé, le principe actif doit être utilisé aussi rapidement que possible pour éviter son exposition à la lumière et à l'oxygène.

Le choix des conditions de température de l'environnement peut dépendre de la durée de chaque stade de production, des délais les séparant et du mode de conditionnement et de stockage de la solution principale. Il est suggéré de maintenir un environnement de production ne dépassant pas 25 °C.

Une purge à l'azote doit être réalisée tout au long du processus de fabrication et de remplissage pour minimiser les contacts avec l'oxygène atmosphérique et dissout. Si un stockage de la solution principale est nécessaire, prévoir un inertage à l'azote. Le couvercle du fût de fabrication doit être ouvert et refermé sans délai après chaque ajout. La température de la solution principale doit être maintenue sous les 10 °C (± 5 °C) jusqu'à sa filtration.

Pour valider l'asepsie du traitement, il convient de réaliser des simulations des procédés. Ce processus consiste à remplir des conteneurs avec un milieu de culture dans des conditions normales, puis de laisser incuber. Se reporter aux directives actuelles de l'OMS concernant les BPF pour en savoir plus.

Un protocole d'homologation du processus de fabrication pour la validation des trois premiers lots produits à l'échelle industrielle doit être soumis, ainsi que des rapports complets de validation des processus stériles pour trois cycles/séries. Si le fabricant fabrique déjà des lots à l'échelle industrielle, les données complètes de validation portant sur la production d'au moins trois (3) lots consécutifs fabriqués à l'échelle industrielle doivent être fournies.

Conditionnement

Des ampoules ou flacons en verre neutre de type I doivent être utilisés.

L'adéquation du contenant doit être démontrée, et notamment les caractéristiques suivantes :

Sécurité

- Les ampoules/flacons en verre doivent respecter les spécifications officielles telles que l'USP<660> et l'USP<1660>.
- Les bouchons en caoutchouc (pour les flacons) doivent respecter les spécifications officielles telles que l'USP<381> et l'USP<87>/<88>. La composition des bouchons en caoutchouc, ainsi qu'une déclaration du fournisseur indiquant que ces matériaux sont exempts de 2-mercapto-benzothiazole (2-MBCT) et de nitrosamines doivent être fournies.
- Le lavage et la stérilisation/dépyrogénéation, le cas échéant, doivent être étayés par des données de validation du processus.

Protection

L'intégrité du contenu en termes de contamination microbienne doit être démontrée par des méthodes microbiennes, de pénétration de colorants, ou par les autres méthodes suivantes :

- Test ponctuel présenté dans le cadre de développement du produit ;
- Tests d'étanchéité de routine effectués dans le cadre de la fabrication du produit.

Compatibilité

- Les données relatives aux substances extractibles/lixiviables des bouchons en caoutchouc doivent être fournies.
- Les données de stabilité accélérée et à long terme figurant sur les flacons stockés de bas en haut doivent être fournies pour démontrer l'absence de produits lixiviables et l'absence de sorption.
- Il est également nécessaire de démontrer que la compatibilité du produit pharmaceutique fini avec les diluants (dextrose injectable 5 % ou chlorure de sodium 0,9 % comme indiqué sur l'étiquette), le cas échéant, est supérieure à la plage de dilution proposée (indiquée sur l'étiquette), pour des contenants spécifiques comme le PVC.

Spécifications en matière de bioéquivalence

Une dispense de démonstration de bioéquivalence peut être demandée, conformément à la Série de rapports techniques de l'OMS n° 992, qui indique qu'aucune étude de bioéquivalence n'est nécessaire lorsque le produit pharmaceutique doit être administré de manière parentérale (par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, p. ex.), sous forme de solution aqueuse contenant le même principe actif dans une concentration molaire identique à celle du produit de référence et contenant des excipients identiques ou similaires dans des concentrations comparables à celles du produit de référence.

Les produits de référence appropriés sont Syntocinon® (solution injectable d'ocytocine à 10 UI/ml, Novartis), Pitocin® (solution injectable d'ocytocine à 10 UI/ml, PAR Sterile Products LLC, États-Unis), et solution injectable d'ocytocine à 10 UI/ml (Eurohealth International SARL ou Fresenius Kabi LLC, USA). La composition du produit proposé doit être identique à celle du produit de référence.

Carbétocine

CARBÉTOCINE THERMOSTABLE

SOLUTION INJECTABLE, 100 MICROGRAMMES/ML

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

L'hémorragie du post-partum (HPP) est généralement définie comme une perte de sang d'au moins 500 mL survenant dans les 24 heures suivant l'accouchement. Il s'agit de la principale cause de mortalité maternelle dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, et de la principale cause de presque un décès maternel sur quatre dans le monde. La majorité des décès associés à l'HPP pourrait être évitée par le recours à des utérotoniques en prophylaxie pendant le 3^e stade du travail, ainsi que par la mise en place d'une prise en charge rapide et appropriée.

La carbétocine est un analogue agoniste synthétique de l'ocytocine humaine à longue durée d'action. Son effet biologique est plus puissant que celui de l'ocytocine et sa demi-vie plus longue.⁵ Elle est utilisée pour la prévention de l'HPP lors des accouchements par césarienne depuis 1997. Sa formulation d'origine impose sa réfrigération.⁶

Il y a peu, une formulation thermostable a été élaborée pour éviter les contraintes de réfrigération et de transport dans la chaîne du froid des médicaments indiqués pour l'HPP dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire. Cette formulation, qui se compose de 0,1 microgramme/mL de carbétocine dans une solution tampon de succinate de sodium, mannitol et méthionine, est stable jusqu'à 30 °C.⁷ Utilisée pour la prévention de l'HPP après un accouchement par voie basse, la carbétocine thermostable a démontré une efficacité au moins équivalente à l'ocytocine ou d'autres agents utérotoniques pour éviter les pertes de sang de 500 mL et plus.⁸

La carbétocine thermostable est incluse dans la Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels et dans la liste des utérotoniques recommandés par l'OMS pour la prévention de

⁵ Dell-Kuster, S., Hoesli, I., Lapaire, O. et al. 2016. « Efficacy and safety of carbetocin applied as an intravenous bolus compared to as a short-infusion for caesarean section: study protocol for a randomized controlled trial ». *Trials* 17 : 155. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1285-5>.

⁶ Widmer, M., Piaggio, G., Abdel-Aleem, H. et al. 2016. « Room temperature stable carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage during the third stage of labor in women delivering vaginally: study protocol for a randomized controlled trial ». *Trials* 17 : 143. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1271-y>

⁷ Malm, M., Madsen, I., Kjellström, J. 2018 « Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries ». *J Pept Sci* 24(6) : e3082. doi : 10.1002/psc.3082. Epub 2018 Apr 27. PMID : 29700898 ; PMCID : PMC6001700.

⁸ Widmer, M., Piaggio, G., Nguyen, T.M., et al. 2018. « Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth ». *New England Journal of Medicine* 379(8) : 743-752. doi : 10.1056/NEJMoa1805489

Carbétocine

l'hémorragie du post-partum.⁹ L'OMS recommande d'utiliser la carbétocine thermostable (dosée à 100 microgrammes/mL et administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse) en parallèle du misoprostol et de l'ergométrine pour la prévention de l'HPP pour tous les accouchements dès lors que son coût est comparable à celui d'autres utérotoniques efficaces et qu'il n'est pas possible d'obtenir de l'ocytocine ou que sa qualité ne peut être garantie.

Il convient de noter que les recommandations de l'OMS ne portent que sur la prévention de l'HPP. À la différence de l'ocytocine, du misoprostol et de l'ergométrine, la carbétocine n'est pas indiquée pour le traitement de l'HPP et est contre-indiquée pendant la grossesse. Elle ne doit pas être utilisée pour déclencher ou accélérer le travail.

La carbétocine thermostable est disponible sous les noms commerciaux Pabal®, Duratocin® et Carbetocin Ferring. Dans les environnements à budget contraint, il convient de noter que Carbetocin Ferring est proposé par Ferring à un prix abordable et soutenable aux établissements de santé du secteur public des pays à faible revenu et à revenu intermédiaire. L'entreprise propose un prix subventionné de 0,31 \$ (à +/- 10 %) par ampoule de 100 µg, ex-Works.¹⁰ Ce prix est comparable à celui demandé actuellement par le Fonds des Nations unies pour la population (FNUAP) pour l'ocytocine (0,33 \$ l'unité, 10 I.U.). Carbetocin Ferring constitue donc une option économique dans les pays à faible revenu.

POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. Seule la formulation thermostable de la carbétocine doit être achetée. Les acheteurs doivent étudier avec soin la formulation déclarée par le fabricant et s'assurer que l'étiquette indique que le stockage peut être réalisé à température ambiante (moins de 30 °C).
2. L'approvisionnement doit être réalisé auprès de sources de confiance, à savoir des fabricants présélectionnés par l'OMS, approuvés par une SRA ou recommandés par un comité d'experts et justifiant de la fourniture de produits de qualité par le passé.
3. Les acheteurs doivent concentrer leurs efforts sur la qualité du produit afin de s'assurer de sa stérilité et de son innocuité pour les patientes, puisque la carbétocine est un médicament injectable.

● POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

⁹ OMS. 2018. « WHO recommendations: Uterotonics for the prevention of postpartum hemorrhage ». Genève : OMS. Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277276/9789241550420-eng.pdf?ua=1&ua=1>. Dernière consultation : août 2022

¹⁰ Ferring Pharmaceuticals. 2020. « Swissmedic approves Carbetocin Ferring for the prevention of postpartum haemorrhage in all births ». Disponible à l'adresse <https://www.ferring.com/swissmedic-approves-carbetocin-fering-for-the-prevention-of-postpartum-haemorrhage-in-all-births/>. Dernière consultation : août 2022

Formulation du produit

La seule différence entre la formulation thermostable et la formulation non thermostable (réfrigérée) réside dans les excipients utilisés. Le tableau C-I ci-dessous présente les différences entre ces deux formulations.

Tableau C-I. Composition des solutions injectables de carbétocine thermostable¹¹

CARBÉTOCINE FORMULATION THERMOSTABLE		CARBÉTOCINE FORMULATION RÉFRIGÉRÉE	
Composant	Fonction	Composant	Fonction
Carbétocine	Principe actif	Carbétocine	Principe actif
Acide succinique	Tampon	Chlorure de sodium	Agent isotonique
Mannitol	Agent isotonique	Acide acétique glacial	Ajustement de pH
L-méthionine	Antioxydant	Eau pour préparations injectables	Solvant
Hydroxyde de sodium	Ajustement de pH		
Eau pour préparations injectables	Solvant		

L'achat de la formulation thermostable de la carbétocine est recommandé, conformément aux préconisations de la Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels.

Caractéristiques du produit

Les solutions injectables de carbétocine thermostable doivent être conformes aux spécifications de qualité détaillées dans la section « Caractéristiques du produit » ci-dessous.

Conditionnement et étiquetage

Les solutions injectables de carbétocine thermostable sont fournies sous forme d'ampoules unidoses (Carbetocin Ferring) ou de flacons unidoses (Pabal®, Duratocin®) de 1 mL (pour 100 microgrammes).

Le système de fermeture du contenant (ampoule/flacon) doit être suffisamment étanche pour préserver la stérilité du produit tout au long de sa durée de conservation.

L'annexe du présent document contient des informations supplémentaires concernant le conditionnement et l'étiquetage.

Stockage, transport et distribution

Il n'est pas nécessaire de conserver la carbétocine thermostable dans la chaîne du froid, mais elle doit être stockée à une température inférieure à 30 °C.

Les acheteurs doivent s'assurer que le produit est stocké en toute sécurité, de manière à ce que les ampoules/flacons ne se brisent pas et ne fuient pas, ce qui compromettrait leur stérilité.

Nom du médicament

Solution injectable de carbétocine thermostable

¹¹ Widmer, M., Piaggio, G., Abdel-Aleem, H. et al. 2016. « Room temperature stable carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage during the third stage of labor in women delivering vaginally: study protocol for a randomized controlled trial ». *Trials* 17 : 143. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1271-y>

Carbétocine

Nom chimique	Carbétocine l-désamino-l-monocarba-2-(0-méthyl)-tyrosine ocytocine La carbétocine est un analogue agoniste synthétique de l'ocytocine humaine à longue durée d'action. Elle présente des propriétés antihémorragiques et utérotoniques. Lors de son administration, elle se lie aux récepteurs de l'ocytocine du muscle lisse de l'utérus, entraînant des contractions régulières, une accélération des contractions existantes et un renforcement du tonus utérin.
Structure chimique	$C_{45}H_{69}N_{11}O_{12}S$ <chem>CC(C(C)C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(O)cc1)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N</chem>
Forme pharmaceutique	Solution stérile injectable Solution limpide, incolore
Composition qualitative et quantitative	La solution injectable de carbétocine thermostable contient 100 microgrammes de carbétocine par mL. Liste des excipients classiques ¹² : <ul style="list-style-type: none">■ L-méthionine■ Acide succinique■ Mannitol■ Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)■ Eau pour préparations injectables
Conditionnement et présentation	La Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels indique « solution injectable de carbétocine (thermostable) dosée à 100 microgrammes/mL », mais rien n'oblige à acheter une présentation en particulier. La solution injectable de carbétocine thermostable est généralement conditionnée en ampoules ou flacons de verre.

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une autorité de réglementation affiliée offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de tels produits, les médicaments issus de sources de confiance, comme des fabricants agréés par les agences des Nations unies, peuvent être envisagés. Enfin, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué dans le [module II](#).

¹²

Sur la base de la formulation d'un produit d'origine, Duratocin®/Pabal®.

Produits présélectionnés par l'OMS

En août 2022, une seule solution injectable de carbétocine thermostable est présélectionnée par l'OMS, comme indiqué ci-dessous. Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles au moment de l'achat à l'adresse <https://extranet.who.int/pqweb/medicines/prequalified-lists/finished-pharmaceutical-products>.

Tableau C-2. Liste des solutions injectables de carbétocine thermostable présélectionnées par l'OMS

N° DE RÉF. OMS	RH095
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	Ferring International Center SA, Chemin de la Vergognausaz 50, St Prex, 1162, Suisse
SITE DE FABRICATION	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : <ul style="list-style-type: none">- Ferring Pharmaceuticals (China) Co Ltd, No. 6 HuiLing Lu (Ferring Road), National Health Technology Park, Zhongshan, Guangdong, Chine- Steril-Gene Life Sciences (P) Ltd., 45, Mangalam Main Road, Mangalam Village, Villianur Commune, Pondichéry, 605 110, Inde Site de fabrication du principe actif : PolyPeptide Laboratories France SAS, Bâtiments 1 et 2, 7 rue de Boulogne, Strasbourg, 67100, France
FORME GALÉNIQUE ET DOSAGE	Solution injectable dosée à 100 microgrammes/mL
CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	Ampoule de 1 mL en verre de type I, par 10
DATE DE PRÉSÉLECTION	4 juillet 2022
DURÉE DE CONSERVATION	48 mois
CONDITIONS DE STOCKAGE	Ne pas stocker à plus de 30 °C. Ne pas congeler. Conserver les ampoules dans leur emballage extérieur afin de les protéger de la lumière.

Produits approuvés par une SRA

Tableau C-3. Exemples de solutions injectables de carbétocine thermostable approuvées par une SRA

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
PABAL 100 micrograms/mL solution for injection	MHRA (Royaume-Uni)	Ferring Pharmaceuticals Ltd, Royaume-Uni	PL 03194/0058	Flacons en verre de type I (2R) avec bouchon en caoutchouc bromobutyle de type I et capuchon à sertir en aluminium	3 ans	Stocker les flacons dans leur emballage externe afin de les protéger de la lumière. Stocker à moins de 30 °C. Ne pas congeler.
Carbetocin Ferring Injektionslösung 100 µg/mL	Swissmedic (Suisse)	Ferring AG, Suisse	67157	Ampoules en verre de type I	Non spécifiée	Ne pas stocker à plus de 30 °C. Ne pas congeler. Stocker le produit dans son conditionnement d'origine afin de le protéger de la lumière.
PABAL Injektionslösung 100 µg/ml	Swissmedic (Suisse)	Ferring AG, Suisse	58079	Flacons en verre de type I (2R) avec bouchon en caoutchouc bromobutyle de type I et capuchon à sertir en aluminium	Non spécifiée	Ne pas stocker à plus de 30 °C. Ne pas congeler. Stocker le produit dans son conditionnement d'origine afin de le protéger de la lumière.

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
PABAL 100 microgrammes/mL, solution injectable	ANSM, France	Ferring SAS, France	34009 550 109 2 0	Flacons en verre de type I (2R) avec bouchon en caoutchouc bromobutyle de type I et capuchon à sertir en aluminium	3 ans	Stocker les flacons dans leur emballage externe d'origine afin de les protéger de la lumière. Stocker à une température maximale de 30 °C. Ne pas congeler.
PABAL 100 Mikrogramm/mL Injektionslösung	BfArM, Allemagne	Ferring Arzneimittel GmbH, Allemagne	64579.00.00	Flacons en verre de type I (2R) avec bouchon en caoutchouc bromobutyle de type I et capuchon à sertir en aluminium	3 ans	Stocker les flacons dans leur emballage d'origine afin de les protéger de la lumière. Ne pas stocker à plus de 30 °C. Ne pas congeler.
Pabal 100 mikrogramm/mL injektionsvätska, lösning	MPA, Suède	Ferring Läkemedel AB, Suède	24549	Flacons en verre de type I (2R) avec bouchon en caoutchouc bromobutyle de type I et capuchon à sertir en aluminium	3 ans	Stocker les flacons dans leur emballage externe. Sensible à la lumière. Ne pas stocker à plus de 30 °C. Ne pas congeler.

Carbétocine

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
DURATOCIN solution for injection, 100 micrograms/mL	Santé Canada	Ferring INC, Canada	02496526	Flacon en verre incolore avec bouchon en caoutchouc de bromobutyle et capuchon à sertir en aluminium.	Non spécifiée	Stocker à température ambiante (15-30 °C).
DURATOCIN 100 micrograms/mL solution for injection	TGA (Australie)	Ferring Pharmaceuticals Pty Ltd, Australie	AUST R 233671	Flacon en verre transparent de 1 mL avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et capuchon à sertir en aluminium et opercule.	3 ans	Stocker à moins de 30 °C. Une fois le flacon ouvert, le produit doit être utilisé immédiatement.

Remarque : la carbétocine n'est pas disponible aux États-Unis.

Il est à noter que la liste ci-dessus des produits approuvés par une SRA n'est pas exhaustive. Elle est susceptible d'être modifiée au cours du temps. Lorsqu'un fabricant affirme qu'un produit est approuvé par une SRA, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l'autorisation de mise sur le marché émise par la SRA de référence
- Informations sur le produit approuvé (par exemple, résumé des caractéristiques du produit, notice d'information du produit et étiquetage par l'autorité de réglementation de référence)
- Déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment mais sans s'y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l'emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par l'autorité de réglementation de référence
- Échantillon du produit

L'acheteur peut vérifier les informations fournies sur les sites web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- MHRA (Royaume-Uni) : <https://products.mhra.gov.uk/>
- Autorités réglementaires de l'Union européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en
- Swissmedic : <https://www.swissmedicinfo.ch/>
- Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

Produits connexes

Autre présentation de solution injectable de carbétocine disponible sur le marché :

- Solution injectable de carbétocine dosée à 100 microgrammes/mL en seringue en verre préremplie

Cette présentation est utilisée pour les mêmes indications, aux mêmes dosages et avec le même mode d'administration. Néanmoins, il ne s'agit pas de la formulation thermostable. Elle contient du chlorure de sodium, de l'acide acétique pour l'ajustement du pH et de l'eau pour préparations injectables. Son étiquette précise généralement qu'elle doit être stockée dans la chaîne du froid, entre 2 et 8 °C.²⁷

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



Durée de conservation : 36 à 48 mois, variable selon le fabricant. Il est recommandé de

²⁷ Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). 2021. Summary of Product Characteristics of Carbetocin 100 micrograms/mL solution for injection in pre-filled syringe. Disponible à l'adresse

<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/a64a13c549a55f490a0b84f6db5be369b52c5a14>.

Dernière consultation : août 2022

consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.

Conditions de stockage : ne pas stocker à plus de 30 °C. Ne pas congeler. Stocker le produit dans son conditionnement d'origine afin de le protéger de la lumière.

La durée de conservation et les conditions de stockage de chaque produit présélectionné par l'OMS ou approuvé par une SRA sont indiquées respectivement dans les tableaux C-2 et C-3 ci-dessus. D'après Malm et al.²⁸, les principales voies de dégradation de la carbétocine sont la déamidation, l'oxydation et la racémisation. La déamidation du groupe amide de l'asparagine et la glutamine et de l'extrémité C amidée de la glycine est favorisée par un pH bas (hydrolyse par catalyse acide) et dans une certaine mesure, par un pH élevé (hydrolyse par catalyse basique). La liaison thioéther est sensible à l'oxydation, qui accélère avec l'augmentation du pH. La racémisation des résidus de l'asparagine de la forme L à la forme D est une voie importante de dégradation lorsque le pH est supérieur à ≈ 6 . En raison de la présence d'un antioxydant (méthionine) dans la formulation de la carbétocine thermostable, la dégradation par oxydation est négligeable, quel que soit le pH. Le pH optimal, auquel la somme des voies de dégradation actives est minimale, est de 5,45.

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Il n'existe à l'heure actuelle pas de caractéristiques publiées issues d'une pharmacopée pour les solutions injectables de carbétocine thermostable dosées à 100 microgrammes/mL. Par conséquent, le produit doit répondre aux caractéristiques internes des fabricants, qui doivent elles-mêmes se conformer à la ligne directrice Q6A de la CIH.²⁹ Cette section présente différents facteurs généraux que les acheteurs doivent prendre en compte lors de l'évaluation des caractéristiques internes des solutions injectables de carbétocine thermostable. D'autres points en lien avec l'évaluation de la qualité de la carbétocine thermostable sont présentés dans la partie 2 de l'annexe ci-jointe.

Les paramètres minimaux à inclure dans les caractéristiques des solutions injectables de carbétocine thermostable sont l'apparence, le pH, l'identification et le dosage du principe actif, les impuretés, l'identification et le dosage de la méthionine (antioxydant), les endotoxines bactériennes, la stérilité, le volume extractible et les particules.

En l'absence de méthodes officielles, toute procédure d'analyse interne (par exemple le dosage par CLHP et les méthodes d'évaluation des impuretés) utilisée pour le test de routine de la solution injectable de carbétocine thermostable doit faire l'objet d'une validation complète.

²⁸ Malm, M., Madsen, I., Kjellström, J. 2018 « Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries ». *J Pept Sci* 24(6) : e3082. doi : 10.1002/psc.3082. Epub 2018 Apr 27. PMID : 29700898 ; PMCID : PMC6001700.

²⁹ Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (CIH). 1999. « Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A ». Genève : CIH. Disponible à l'adresse <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>.

pH

L'étude de Malm et al. a montré qu'un pH de 5,45 est optimal pour limiter les impuretés de la carbétocine thermostable. La solution injectable de carbétocine thermostable doit donc présenter un pH proche de cette valeur pour offrir une stabilité maximale.

Dosage du principe actif (carbétocine)

La limite acceptable de la teneur en principe actif du produit fini lors de sa mise sur le marché est de $\pm 5\%$ de la valeur indiquée sur l'étiquette (soit 95,0–105,0 %), contre $\pm 10\%$ (soit 90,0–110,0 %) pendant sa durée de vie.

Impuretés

Les produits de la dégradation de la solution injectable de carbétocine thermostable identifiés par l'étude de Malm et al. sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau C-4. Produits issus de la dégradation de la carbétocine

PRODUIT	MÉCANISME
[Gly ² -OH]carbétocine	Hydrolyse
[Asp ⁵]carbétocine	Hydrolyse
[βAsp ⁵]carbétocine	Hydrolyse
[Glu ⁴]carbétocine	Hydrolyse
Isomère 1 de carbétocine sulfoxyde	Oxydation
Isomère 2 de carbétocine sulfoxyde	Oxydation
[D-Asn ⁵]carbétocine	Racémisation

Les tests et limites acceptables pour ces impuretés, ainsi que les impuretés totales, doivent être inclus dans les caractéristiques du produit.

La carbétocine est un peptide synthétique ne relevant pas de la ligne directrice Q3B de la CIH³⁰, les limites d'impuretés doivent donc être fixées sur la base des seuils de signalement, d'identification et de qualification des impuretés organiques décrits dans la monographie générale de la pharmacopée européenne (Ph. Eur.) « Substances pour usage pharmaceutique » :

- Seuil de signalement au-delà de 0,10 %
- Seuil d'identification au-delà de 0,5 %
- Seuil de qualification au-delà de 1,0 %

Par conséquent, toutes les impuretés dépassant le seuil d'identification (0,5 %) doivent être identifiées, et celles dépassant le seuil de qualification (1,0 %) doivent être qualifiées. Une limite maximale de 0,5 % applicable aux impuretés non spécifiées doit être incluse dans les caractéristiques du produit. Les acheteurs doivent s'assurer auprès des fabricants qu'il existe des données satisfaisantes justifiant les limites d'impuretés.

Identification et dosage de la méthionine

La L-méthionine sert d'antioxydant dans la formulation thermostable de la carbétocine. Les tests et limites d'identification et de détermination du contenu applicables à la méthionine doivent donc être

³⁰ CIH. 2006. « Impurities in new drug products Q3B(R2) ». Genève : CIH. Disponible à l'adresse <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf>.

Annexe sur la carbétocine

inclus dans les caractéristiques du produit, conformément au document « Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product » du Comité des médicaments à usage humain (CMUH).³¹ Si la limite inférieure du critère d'acceptation proposé pour le dosage de la méthionine est inférieure à 90 %, l'adéquation des limites spécifiées doit être justifiée par le contrôle des conditions et des tests de stabilité afin de garantir que l'antioxydant reste présent en quantité suffisante pour protéger le produit pendant toute sa durée de conservation.

Tests requis pour les produits parentéraux

La solution injectable de carbétocine thermostable étant un produit parentéral, elle doit respecter les normes de la pharmacopée en matière de stérilité, d'endotoxines bactériennes et de particules.

³¹ Comité des médicaments à usage humain (CMUH). 2007. « Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product ». Agence européenne des médicaments, Amsterdam. (EMA/CHMP/QWP/396951/2006). Disponible à l'adresse https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2_en.pdf.

ANNEXE SUR LA CARBÉTOCINE

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES¹

Indications thérapeutiques

Prévention de l'hémorragie du post-partum causée par une atonie utérine.

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

Posologie

La carbétocine doit être administrée aussi tôt que possible après l'accouchement, de préférence avant l'expulsion du placenta. Elle doit être administrée dans un établissement obstétrique par des professionnels de santé expérimentés et correctement formés.

Césarienne sous anesthésie épidurale ou rachianesthésie :

Une seule dose de 100 microgrammes de carbétocine (1 mL) par injection intraveineuse lente (plus de 1 minute), après l'accouchement.

Il n'existe que des données limitées concernant l'utilisation de la carbétocine chez des patientes sous anesthésie générale.

Accouchement par voie basse :

Une seule dose de 100 microgrammes de carbétocine (1 mL) par injection intraveineuse lente (plus de 1 minute) ou injection intramusculaire, après l'accouchement.

Enfants et adolescentes

Il n'existe que des données limitées sur l'innocuité et l'efficacité de la carbétocine chez les adolescentes réglées. Chez les adolescentes de 15 ans et plus, il est possible d'administrer la même dose que chez l'adulte, sous une supervision appropriée et si indiqué.

La carbétocine n'est pas recommandée chez les adolescentes de moins de 15 ans, non totalement matures, en raison du manque de données.

Elle ne présente aucune indication chez les enfants prépubères.

Personnes âgées

La carbétocine ne présente aucune indication chez les femmes ménopausées.

¹ Basées sur le résumé des caractéristiques du produit Carbetocin Ferring publié par l'OMS (numéro de référence OMS RH095) disponible à l'adresse <https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/RH095part4v1.pdf>. Dernière consultation : mars 2023

Insuffisance hépatique ou rénale

La pharmacocinétique de la carbétocine chez les patientes souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée. Par conséquent, la carbétocine ne doit pas être utilisée chez ces patientes (voir la section « Contre-indications »).

Mode d'administration

Pour administration par voie intraveineuse ou intramusculaire.
Par voie intraveineuse, la carbétocine doit être administrée lentement, sur plus de 1 minute. Une seule dose est nécessaire. Aucune dose supplémentaire de carbétocine ne doit être administrée.

Contre-indications

La carbétocine est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Grossesse ou travail avant l'accouchement
- Déclenchement et stimulation du travail
- Troubles cardiovasculaires graves
- Épilepsie
- Troubles hépatiques ou rénaux
- Hypersensibilité à la carbétocine, à l'ocytocine ou à l'un des excipients du produit

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

La carbétocine doit être administrée dans un établissement obstétrique par des professionnels de santé expérimentés et correctement formés.

Saignement persistant ou excessif

En cas de saignement utérin persistant, il convient d'en identifier l'origine. Les possibilités sont les suivantes : fragments placentaires résiduels, blessures du périnée, du vagin ou du col de l'utérus, nettoyage ou réparation inappropriés de l'utérus après césarienne ou troubles de la coagulation.

Si l'hypotonie ou l'atonie utérine persiste après l'administration de la carbétocine et entraîne un saignement excessif, un traitement par un autre utérotonique peut être envisagé. Il n'existe aucune donnée sur l'administration de doses supplémentaires de carbétocine ou sur l'utilisation de carbétocine dans le cas d'une atonie utérine persistant malgré l'administration d'ocytocine.

Rétention hydrique

Des études sur l'animal ont montré que la carbétocine présente une certaine activité antidiurétique (activité de la vasopressine : < 0,025 IU/flacon) et qu'il existe par conséquent un risque d'intoxication à l'eau avec hyponatrémie, en particulier chez les patientes recevant un apport important de solutions en perfusion. Il convient donc de se montrer particulièrement vigilant face aux premiers symptômes d'une intoxication à l'eau ou d'une hyponatrémie (sommolence, apathie et céphalées) pour éviter des complications telles que des convulsions et le coma.

En cas de migraine, d'asthme, de maladie cardiovasculaire et autres affections dans lesquelles une augmentation rapide du volume d'eau extracellulaire pourrait être dangereuse pour un organisme déjà fatigué, la carbétocine ne doit être administrée qu'après analyse minutieuse du rapport avantage/risque et sous une supervision appropriée.

Risques cardiaques (y compris prolongation de l'intervalle QT)

Des effets cardiaques indésirables tels que bradycardie, allongement de l'intervalle QT, arythmies et ischémie myocardique ont été observés avec l'ocytocine, en particulier après une injection intraveineuse rapide. On ignore si ces effets sont dus à l'ocytocine ou à d'autres médicaments administrés simultanément. Il n'existe pas de données relatives à un éventuel mécanisme physiopathologique. La carbétocine étant structurellement proche de l'ocytocine, elle doit être utilisée avec une prudence particulière chez les patientes présentant un syndrome du QT long ou d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (tels que la co-médication avec des médicaments présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule de 100 microgrammes. Nous pouvons donc considérer qu'il ne contient pas de sodium.

Autres précautions

L'utilisation de la carbétocine chez les patientes souffrant d'éclampsie n'a pas été étudiée. Ce produit doit donc être administré avec précaution en cas d'éclampsie ou de pré-éclampsie, et les patientes doivent alors faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de la carbétocine chez les patientes présentant un diabète (gestationnel).

Interactions médicamenteuses et autres interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour la carbétocine.

Il existe néanmoins un risque d'effet cumulatif si de la méthylergométrine ou de l'ocytocine est administrée à la suite de la carbétocine.

Lors d'essais cliniques, la carbétocine a été administrée en association avec divers analgésiques, antibiotiques, antirétroviraux, spasmolytiques et agents utilisés dans le cadre d'une anesthésie épidurale ou d'une rachianesthésie. Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée.

Les interactions suivantes ont été observées lors de l'administration d'ocytocine. La carbétocine présente une structure proche de l'ocytocine, ces effets peuvent donc être communs aux deux molécules :

- Les prostaglandines potentialisent l'effet de l'ocytocine. Par conséquent, il convient de ne pas administrer de prostaglandines en même temps que la carbétocine. Si une utilisation simultanée ne peut être évitée, la patiente doit faire l'objet d'un suivi rapproché.
- Les anesthésiants par inhalation, comme l'halothane, peuvent potentialiser l'effet hypotensif et réduire l'effet de la carbétocine sur l'utérus. Des cas d'arythmie ont également été signalés lors de l'utilisation concomitante de ces anesthésiants et de l'ocytocine.
- Des cas d'hypertension ont été signalés lors de l'administration d'ocytocine 3 à 4 heures après l'administration d'un vasoconstricteur en conjonction avec une anesthésie caudale. La carbétocine peut potentialiser l'effet hypertensif des alcaloïdes de l'ergot, comme la méthylergométrine.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La carbétocine est contre-indiquée pendant la grossesse et ne doit pas être utilisée pour déclencher le travail (voir la section « Contre-indications » ci-dessus).

Allaitement

Aucun effet significatif sur l'allaitement n'a été signalé lors des essais cliniques. De petites quantités de carbétocine ont été détectées dans le lait maternel. Passées dans le colostrum (lait maternel) après une seule injection de carbétocine et ingérées par le nourrisson, elles sont sans doute dégradées par les enzymes du système gastro-intestinal et n'ont donc probablement aucun effet clinique significatif sur le nourrisson.

L'allaitement peut démarrer sans restriction après l'utilisation de carbétocine.

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur la capacité à réagir, ou à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, la carbétocine peut présenter des effets indésirables, comme les vertiges, pouvant avoir un impact sur la capacité à conduire.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont issus d'essais cliniques dans lesquels la carbétocine a été utilisée lors d'une césarienne. Le profil d'innocuité devrait être similaire en cas d'accouchement par voie basse. Les effets indésirables de la carbétocine observés lors des essais cliniques chez les femmes ayant accouché par voie basse sont aussi comparables en fréquence et en gravité à ceux de l'ocytocine.

Les réactions indésirables sont catégorisées ci-dessous par classe de système d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (au moins 1 sur 10) ; fréquent (1 sur 100 à 1 sur 10) ; peu fréquent (1 sur 1 000 à 1 sur 100) ; rare (1 sur 10 000 à 1 sur 1 000) ; très rare (moins de 1 sur 10 000).

Tableau C-5. Événements indésirables observés en lien avec l'administration de carbétocine

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS
Troubles du système sanguin et lymphatique	Fréquent : anémie
Troubles du système immunitaire	Inconnus : réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie
Troubles du système nerveux	Très fréquents : céphalées, tremblements Fréquents : vertiges.
Troubles cardiaques	Peu fréquent : tachycardie (voir aussi la section « Avertissements spécifiques et précautions d'emploi » ci-dessus)
Troubles vasculaires	Très fréquents : hypotension, flush
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent : dyspnée
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquents : nausée, douleur abdominale Fréquents : goût métallique, vomissements

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Très fréquent : prurit
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent : douleurs dans le dos
Troubles systémiques et du site d'administration	Très fréquent : sensation de chaleur Fréquents : frissons, douleur, douleur thoracique, transpiration

Les réactions au site d'administration n'ont pas fait l'objet d'études particulières. Comme pour d'autres médicaments, une irritation locale est probable, en particulier en cas d'administration intramusculaire.

Surdosage

Un surdosage d'agents utérotoniques comme la carbétocine peut induire une hyperactivité utérine. Les symptômes générés par un surdosage d'ocytocine sont probablement similaires à ceux de la carbétocine. Si la carbétocine est administrée avant l'accouchement (voir la section « Contre-indications »), une hyperstimulation de l'utérus avec des contractions puissantes (hypertoniques) ou prolongées (tétaniques) est possible, avec le risque d'une rupture utérine ou d'une augmentation de l'hémorragie du post-partum.

Un surdosage peut également entraîner une hyponatrémie et une intoxication à l'eau dans les cas graves, en particulier s'il est associé à un apport concomitant et excessif de liquides. Le traitement des surdosages consiste en une prise en charge symptomatique et d'accompagnement. Lorsque des signes ou symptômes de surdosage se produisent, il convient de placer la mère sous oxygène. En cas d'intoxication à l'eau, il est crucial de limiter l'apport en liquides, de provoquer la diurèse, de corriger le déséquilibre électrolytique et de prendre en charge les convulsions éventuelles.

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Les informations de la présente annexe ont pour but d'aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de réaliser une présélection complète de produits contenant de la carbétocine thermostable. Lors de l'évaluation de l'intégralité de la documentation de la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations spécifiques suivantes concernant les solutions injectables de carbétocine thermostable.

Principe actif

En août 2022, aucun principe actif n'est présélectionné par l'OMS. La présence d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) n'est pas exigible, car aucune monographie de la pharmacopée européenne applicable à la carbétocine n'existe.

La solution injectable de carbétocine thermostable présélectionnée par l'OMS (Carbetocin Ferring) utilise un principe actif fabriqué par PolyPeptide Laboratories France SAS.² Ce fabricant peut être considéré comme une source de confiance, car il a satisfait à l'évaluation du programme de préqualification des médicaments (PQP) de l'OMS. Toutefois, il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles sur le site web de l'OMS au moment de l'évaluation de la qualité.

Les autres fabricants du principe actif de la carbétocine doivent prouver leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication et fournir la documentation concernant la qualité de leur principe actif conformément aux directives de l'OMS³ pour permettre l'évaluation de la qualité.

Il n'existe à l'heure actuelle pas de caractéristiques publiées issues d'une pharmacopée pour le principe actif de la carbétocine. Des caractéristiques internes doivent donc être établies par les fabricants et respecter la ligne directrice Q6A de la CIH. Les caractéristiques classiques du principe actif de la carbétocine incluent les paramètres suivants : identification, dosage, substances liées, rotation optique spécifique, teneur en eau, teneur en acide acétique, solvants résiduels, limites microbiennes et endotoxines bactériennes.⁴ Si le principe actif doit être utilisé dans la fabrication aseptique de la solution injectable de

² OMS. 2022. Prequalified medicinal products: RH095. Disponible à l'adresse <https://extranet.who.int/pqweb/medicine/4419>. Dernière consultation : août 2022

³ OMS. 2012. « Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part. » Annexe 4 du Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 46^e rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 970. Genève : OMS.

⁴ PolyPeptide Group. 2021. Carbetocin drug substance specification. Disponible à l'adresse <https://www.polypeptide.com/wp-content/uploads/2018/09/Carbetocin-web-spec-2021.pdf>. Dernière consultation : août 2022

carbétocine thermostable sans autre procédure de stérilisation appropriée, il doit passer le test de stérilité.

D'après Malm et al.,⁵ la [D-Cys⁶]carbétocine et la [dés-Gln⁴]carbétocine sont des impuretés connues de la synthèse du principe actif de la carbétocine. Elles doivent donc être contrôlées de manière appropriée dans les caractéristiques du principe actif de la carbétocine. Par ailleurs, toutes les impuretés dépassant le seuil d'identification fixé par la monographie générale de la pharmacopée européenne « Substances pour usage pharmaceutique » (0,5 %) doivent être identifiées, et celles dépassant le seuil de qualification (1,0 %) doivent être qualifiées. Une limite maximale de 0,5 % applicable aux impuretés non spécifiées doit être incluse dans les caractéristiques du principe actif.

La carbétocine est hygroscopique.⁶ Elle doit être stockée dans un conteneur étanche entre 2 et 8 °C et ne pas être exposée à la lumière,⁷ ou être stockée dans les conditions recommandées par le fabricant du principe actif.

Excipients

Les excipients généralement inclus dans la solution injectable de carbétocine thermostable sont présentés dans le tableau ci-dessous.⁸ Ces excipients ne posent aucun problème particulier. Aucun excipient susceptible de transmettre l'EST/ESB n'est utilisé.

Tableau C-7. Excipients de la solution injectable de carbétocine thermostable

INGRÉDIENT	FONCTION
L-méthionine	Antioxydant
Acide succinique	Agent tampon
Mannitol	Agent isotonique
Hydroxyde de sodium	Ajustement de pH
Eau pour préparations injectables	Solvant

Les excipients doivent être contrôlés conformément aux normes officinales officielles (pharmacopée internationale, européenne, britannique ou américaine) et faire l'objet d'un test de charge biologique ou de recherche d'endotoxines bactériennes.

Si des excipients non contenus dans le produit d'origine sont utilisés dans des produits génériques, il est nécessaire de prouver leur compatibilité avec le principe actif de la carbétocine par chromatographie (dosage et pureté). Les excipients, leur concentration et

⁵ Malm, M., Madsen, I., Kjellström, J. 2018 « Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries ». *J Pept Sci* 24(6) : e3082. doi : 10.1002/psc.3082. Epub 2018 Apr 27. PMID : 29700898 ; PMCID : PMC6001700.

⁶ <https://www.trc-canada.com/product-detail/?C175925> Dernière consultation : août 2022

⁷ PolyPeptide Group. 2019. Carbetocin safety data sheet. Disponible à l'adresse <https://www.polypeptide.com/wp-content/uploads/2018/09/Carbetocin-SDS-v10-UK.pdf>. Dernière consultation : août 2022

⁸ Sur la base de la formulation d'un produit d'origine, , Duratocin®/Pabal®.

leurs caractéristiques peuvent avoir une influence sur la thermostabilité du produit et doivent donc être sélectionnés sur la base de leurs fonctions respectives.

Processus de fabrication

La solution injectable de carbétocine thermostable est fabriquée suivant un processus standard, mené dans des conditions d'asepsie appropriées et comportant les étapes suivantes : préparation de la solution avec ajustement du pH, filtration pré-stérile et stérile, remplissage et scellage des ampoules/flacons. Il convient de définir des paramètres opérationnels satisfaisants, ainsi que des contrôles intégrés au processus à chaque étape de la fabrication.

L'ajustement du pH est essentiel pour assurer la thermostabilité de la carbétocine, Malm et al.⁹ ayant démontré que cette substance présente une stabilité maximale à un pH de 5,45 (dégradation inférieure ou égale à 4 % au bout de 12 mois à 40 °C et par 75 % d'HR). La carbétocine se dégrade principalement par déamidation du résidu glutamique et de l'extrémité C amidée de la glycine à un pH inférieur à la valeur optimale, et par racémisation du résidu asparaginique à un pH supérieur à la valeur optimale.

Les filtres utilisés en filtration stérile doivent être validés par rapport aux éléments suivants : dimension des pores, compatibilité avec le produit, absence de substances extractibles et absence d'adsorption du principe actif ou de l'un des composants.

Le choix des conditions de température de l'environnement peut dépendre de la durée de chaque stade de production, des délais les séparant et du mode de conditionnement et de stockage de la solution principale.

Une purge à l'azote doit être réalisée tout au long du processus de fabrication et de remplissage pour minimiser les contacts avec l'oxygène atmosphérique et dissout. Si un stockage de la solution principale est nécessaire, prévoir un inertage à l'azote. Le couvercle du fût de fabrication doit être ouvert et refermé sans délai après chaque ajout.

La solution injectable de carbétocine thermostable doit être fabriquée selon une méthode aseptique de bout en bout. Lorsqu'un traitement aseptique est mis en œuvre, tous les ingrédients doivent être stériles et répondre aux critères du test de stérilité avant utilisation. Pour valider l'asepsie du traitement, il convient de réaliser des simulations des procédés. Ce processus consiste à remplir des conteneurs avec un milieu de culture dans des conditions normales, puis de laisser incuber. Se reporter aux directives actuelles de l'OMS concernant les BPF pour en savoir plus.

Un protocole d'homologation du processus de fabrication pour la validation des trois premiers lots produits à l'échelle industrielle doit être soumis, ainsi que des rapports complets de validation des processus stériles pour trois cycles/séries. Si le fabricant fabrique déjà des lots à l'échelle industrielle, les données complètes de validation portant sur la production d'au moins trois (3) lots consécutifs fabriqués à l'échelle industrielle doivent être fournies.

⁹ Malm, M., Madsen, I., Kjellström, J. 2018 « Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries ». *J Pept Sci* 24(6) : e3082. doi : 10.1002/psc.3082. Epub 2018 Apr 27. PMID : 29700898 ; PMCID : PMC6001700.

Remarque : le risque de présence potentielle d'impuretés élémentaires dans le produit médicamenteux fini doit être évalué conformément à la « Directive ICH Q3D relative aux impuretés élémentaires ». Les sources d'impuretés élémentaires comprennent le principe actif, les excipients, les utilités en contact direct avec le produit ou les équipements de fabrication (air comprimé, eau, etc.), les équipements de fabrication et le système de fermeture du contenant. En fonction de l'évaluation des risques et des résultats des lots ayant fait l'objet d'une évaluation des impuretés élémentaires pertinentes, il peut ne pas être nécessaire de procéder à des tests de routine sur le produit final.

Conditionnement

Des ampoules ou flacons en verre neutre de type I doivent être utilisés.

L'adéquation du contenant doit être démontrée, et notamment les caractéristiques suivantes :

Sécurité

- Les ampoules/flacons en verre doivent respecter les spécifications officielles telles que l'USP<660> et l'USP<1660>.
- Les bouchons en caoutchouc (pour les flacons) doivent respecter les spécifications officielles telles que l'USP<381> et l'USP<87>/<88>. La composition des bouchons en caoutchouc, ainsi qu'une déclaration du fournisseur indiquant que ces matériels sont exempts de 2-mercapto-benzothiazole (2-MCBT) et de nitrosamines doivent être fournies.
- Le lavage et la stérilisation/dépyrogénéation, le cas échéant, doivent être étayés par des données de validation du processus.

Protection

L'intégrité du contenu en termes de contamination microbienne doit être démontrée par des méthodes microbiennes, de pénétration de colorants, ou par les autres méthodes suivantes :

- Test ponctuel présenté dans le cadre de développement du produit
- Tests d'étanchéité de routine effectués dans le cadre de la fabrication du produit

Compatibilité

- Les données relatives aux substances extractibles/lixiviables des bouchons en caoutchouc doivent être fournies.
- Les données de stabilité accélérée et à long terme figurant sur les flacons stockés de bas en haut doivent être fournies pour démontrer l'absence de produits lixiviables et l'absence de sorption.

Spécifications en matière de bioéquivalence

Une dispense de démonstration de bioéquivalence peut être demandée, conformément à la série des rapports techniques de l'OMS n° 1003, qui indique qu'aucune étude de bioéquivalence n'est nécessaire lorsque le produit pharmaceutique doit être administré de manière parentérale (par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, p. ex.), sous forme de solution aqueuse contenant la même substance active dans une concentration molaire identique à celle du produit de référence et contenant des excipients identiques ou similaires dans des concentrations comparables à celles du produit de référence.

Les produits de référence appropriés sont Pabal® (carbétocine injectable dosée à 100 microgrammes/mL, Ferring) et Duratocin® (carbétocine injectable dosée à 100 microgrammes/mL, Ferring). La composition du produit proposé doit être identique à celle du produit de référence.

L'équivalence entre des produits contenant de la carbétocine thermostable et le produit de comparaison doit être prouvée, et le candidat doit fournir les résultats comparatifs des propriétés physicochimiques (pH, densité, osmolarité) des produits générique et de référence.

MISOPROSTOL

COMPRIMÉS, 200 MICROGRAMMES

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine naturelle E1. Il a été largement utilisé dans le traitement et la prévention de l'ulcère gastro-duodéal pendant plus de dix ans avant que l'on s'intéresse à ses effets utérotoniques et ocytociques. Par conséquent, le misoprostol est aujourd'hui utilisé dans deux indications distinctes :

- Protection gastrique et traitement des ulcères gastro-duodéaux
- Diverses indications obstétriques et gynécologiques, notamment l'interruption médicale de grossesse, la prise en charge médicale des fausses couches, le déclenchement du travail, la maturation du col avant une intervention chirurgicale et la prévention et le traitement de l'HPP

Le misoprostol est également considéré comme un médicament essentiel par la Commission des Nations Unies sur les produits d'importance vitale pour les femmes et les enfants pour son rôle dans la prévention et le traitement de l'HPP, car celle-ci constitue la principale cause de décès maternel. Ce document se concentre donc exclusivement sur l'utilisation du misoprostol dans le cadre de la prise en charge de l'HPP.

La liste OMS des médicaments essentiels recommande d'utiliser le misoprostol pour prévenir et traiter l'HPP lorsque l'ocytocine n'est pas disponible ou ne peut être administrée de manière sûre. Bien que la solution injectable d'ocytocine soit préférée en première intention dans cette indication, son efficacité dépend de deux facteurs majeurs : le respect de la chaîne du froid et la disponibilité de personnel expérimenté. Ces deux conditions ne peuvent pas toujours être respectées dans les pays à faibles revenus. Le misoprostol ne doit pas nécessairement être stocké dans la chaîne du froid et sa présentation en comprimé facilite son utilisation par les agents de santé communautaires et les sages-femmes traditionnelles. La simplicité d'utilisation de ce médicament et sa stabilité à température ambiante le rendent particulièrement adapté aux pays à faibles revenus. Il s'agit donc d'une alternative recommandée à l'ocytocine dans la prévention et le traitement de l'HPP lorsque l'ocytocine ne peut pas être administrée de manière sûre.



POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. L'achat doit être réalisé auprès de sources de confiance, à savoir des fabricants présélectionnés par l'OMS, approuvés par une SRA ou recommandés par un comité d'experts et justifiant de la fourniture de produits de qualité par le passé.
2. L'acheteur doit obtenir du fabricant des preuves de la qualité et en particulier de la stabilité du produit avant de passer commande, car l'utilisation d'excipients inappropriés ou le non-respect de conditions environnementales adaptées peuvent aggraver le risque d'exposition à l'humidité et de dégradation du produit. Les tests pré-expédition ne présentent aucun intérêt dans le cas de produits fabriqués ou conditionnés de manière inappropriée. Même si le produit est conforme aux spécifications dans les semaines suivant sa fabrication, il est tout à fait possible qu'il ne contienne que 50 % des teneurs indiquées sur l'étiquette après 6 mois.



POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

Caractéristiques du produit

Le produit fini doit se conformer aux caractéristiques de qualité détaillées dans la section « [Caractéristiques du produit](#) » ci-dessous.

Conditionnement et étiquetage

Le misoprostol doit être conditionné dans un blister à deux couches d'aluminium. Le conditionnement est essentiel à la stabilité de ce médicament. Le blister à deux couches d'aluminium protège efficacement le produit de l'humidité et évite sa dégradation.

Les produits fournis dans des blisters en PVC ou PVDC/aluminium ne doivent en aucun cas être sélectionnés, car ces matériaux n'offrent pas une protection suffisante contre l'humidité.

Lors de l'achat de produits approuvés par une SRA, l'adéquation du conditionnement aux marchés visés doit être réévaluée. Par exemple, certains produits à base de misoprostol approuvés dans des marchés couverts par une SRA (zone climatique II) sont conditionnés dans des flacons en plastique, un conditionnement non adapté aux pays des zones III et IV, qui présentent des températures et un taux d'humidité élevés.

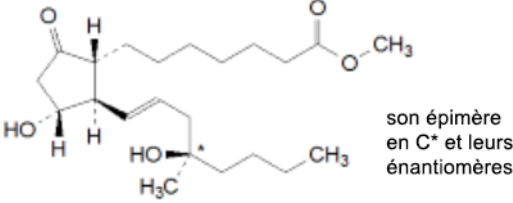
Les acheteurs doivent s'assurer que les notices des produits admissibles à l'achat incluent des informations concernant l'HPP et les dosages convenant à cette indication. Le misoprostol est associé à diverses indications obstétriques et gynécologiques, notamment l'HPP. Toutefois, seuls quelques produits disposent d'une autorisation de mise sur le marché pour ces indications. Dans de nombreux cas, l'autorisation de mise sur le marché concernant l'ulcère gastro-duodéal et la notice incluse par le fabricant du produit ne fournit alors pas d'informations spécifiques concernant l'HPP.

L'annexe du présent document contient des informations supplémentaires concernant le conditionnement et l'étiquetage.

Stockage, transport et distribution

Les comprimés de misoprostol sont stables à température ambiante et ne nécessitent pas un stockage frigorifique. Toutefois, il a été démontré que la principale cause de dégradation de ces comprimés résidait dans une exposition à l'eau.

La section « Stockage, stabilité et dégradation » du présent document contient des informations supplémentaires sur les spécifications relatives au stockage du produit fini à base de misoprostol.

<p>Nom du médicament</p>	<p>Misoprostol</p>
<p>Nom chimique</p>	<p>(±) méthyl 11α, 16-dihydroxy-16-méthyl-9-oxoprost-13E-en-1-oate</p>
<p>Structure chimique</p>	<p>C₂₂H₃₈O₅</p>  <p>son épimère en C* et leurs énantiomères</p>
<p>Forme pharmaceutique</p>	<p>Pour la prévention et le traitement de l'HPP, le misoprostol est disponible sous forme de comprimés pouvant être administrés par voie orale ou sublinguale.</p>
<p>Composition qualitative et quantitative</p>	<p>Chaque comprimé contient 200 microgrammes (µg) de misoprostol.</p> <p>Liste des excipients¹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cellulose microcristalline - Huile de ricin hydrogénée - Glycolate d'amidon sodique - Hypromellose
<p>Conditionnement et présentation</p>	<p>Le conditionnement primaire consiste généralement en un blister à deux couches d'aluminium formé à froid. Le conditionnement secondaire est normalement composé d'un carton approprié qui protège le produit des dommages.</p>

¹ Sur la base de la formulation d'un produit d'origine (Cytotec)[®].

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une SRA et/ou recommandés par le comité d'experts offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de tels produits, les médicaments issus de sources de confiance, comme des fabricants agréés par les agences des Nations Unies, peuvent être envisagés. Enfin, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué dans le module II.

Produits présélectionnés par l'OMS

En février 2018, trois comprimés de 200 µg de misoprostol sont présélectionnés par l'OMS, comme indiqué ci-dessous. Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles au moment de l'achat à l'adresse <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>.

Tableau M-I. Comprimés de 200 µg de misoprostol présélectionnés par l'OMS

N° DE RÉF. OMS.	TITULAIRE DE L' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	SITE DE FABRICATION	FORME GALÉNIQUE ET DOSAGE	CONDITION-NEMENT ET PRÉSENTATION	DATE DE PRÉSÉLECTION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
RH039	Cipla Ltd, Cipla House, Peninsula Business Park, Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel, Mumbai, Maharashtra, 400 013, Inde	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : Cipla Ltd, Unit 8, Plot No. L-139 to L-147-I, S-103 to S-105, S-107 to S-112 and M-61 to M-63, Verma Industrial Estate, Salcette, Goa, 403 722, Inde Site de fabrication du principe actif : (dispersion de misoprostol à 1 % dans de l' hypromellose) Piramal Healthcare UK Ltd, Whalton Road, Morpeth, Northumberland, NE61 3YA, Royaume-Uni	Comprimé de misoprostol 200 µg	Blister alu/alu : 4 x 1, 4 x 7, 4 x 15	8 avril 2014	2 ans	Ne pas stocker à plus de 30 °C.
RH048*	China Resources Zizhu Pharmaceutical Co Ltd, No 27 Chaoyang North Road, Chaoyang District, Beijing, 100024, Chine	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : China Resources Zizhu Pharmaceutical Co Ltd, No. 27 Chaoyang North Road, Chaoyang District, Beijing, 100024, Chine Site de fabrication du principe actif : (dispersion de misoprostol à 1 % dans de l' hypromellose) Piramal Healthcare UK Ltd, Whalton Road, Morpeth, Northumberland, NE61 3YA, Royaume-Uni	Comprimé de misoprostol 200 µg	Blister alu/alu : 3 x 1, 4 x 1	22 novembre 2016	2 ans	Ne pas stocker à plus de 30 °C.
RH056*	Acme Formulation Pvt. Limited, Hormone Block, Ropar Road, Nalagarh, Distt. Solan, Himachal Pradesh, 174101, Inde	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : Acme Formulation Pvt. Ltd, Hormone Block, Ropar Road, Nalagarh, Distt. Solan, Himachal Pradesh, 174101, Inde Site de fabrication du principe actif : (dispersion de misoprostol à 1 % dans de l' hypromellose) Piramal Healthcare UK Ltd, Whalton Road, Morpeth, Northumberland, NE61 3YA, Royaume-Uni	Comprimé de misoprostol 200 µg	Blister alu/alu : 10 x 10	27 avril 2016	2 ans	Ne pas stocker à plus de 30 °C; protéger de la lumière.

* Indication pour l' HPP mentionnée

Tableau M-2. Exemples de comprimés de 200 µg de misoprostol approuvés par une SRA

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Cytotec 200 µg, comprimés*	MHRA (Royaume-Uni)	Pfizer Limited	PL 00057/0956	Comprimé pour voie orale, blister en aluminium formé à froid	3 ans	Ne pas stocker à plus de 30 °C. Stocker dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de l'humidité.
Cytotec*	FDA (États-Unis)	GD Searle LLC, Division de Pfizer Inc	NDA #019268	Comprimé pour voie orale, flacon	Non spécifiée	Stocker au maximum à 25 °C, dans un environnement sec.
Misoprostol*	FDA (États-Unis)	Ivax Sub Teva Pharms	ANDA #076095	Comprimé pour voie orale, flacon	Non spécifiée	Stocker à 20-25 °C, dans un environnement sec. [cf. USP, Température ambiante contrôlée]
Misoprostol*	FDA (États-Unis)	Novel Lab Inc.	ANDA #091667	Comprimé pour voie orale, flacon	Non spécifiée	Stocker à 20-25 °C. [cf. USP, Température ambiante contrôlée] Stocker dans un environnement sec.

* Enregistré pour des indications gastro-intestinales.

** Enregistré pour des indications relevant de l'interruption médicale de grossesse intra-utérine en association avec la mifépristone et la préparation du col avant une interruption de grossesse chirurgicale au cours du premier trimestre.

*** Enregistré pour l'interruption médicale de grossesse intra-utérine en combinaison séquentielle avec la mifépristone.

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D' ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Cytotec 200 µg, comprimé sécable*	ANSM, France	Pfizer Holding France	34009 328 785 8 1,	Comprimé pour voie orale,	3 ans	
			34009 328 786 4 2	flacon (verre ambre), blister (PE/PVC/ PVDC/alu)		
GyMiso 200 µg, comprimé**	ANSM, France	Linepharma, France	34009 362 499 4 3	Comprimé pour voie orale, blister (papier/PE/aluminium)	2 ans	Non spécifiée
Cytotec, comprimés (misoprostol, 200µg)*	Swissmedic	Pfizer PFE Switzerland, GmbH	46945	Comprimés pour voie orale, non spécifiée	Non spécifiée	Stocker à température maximale de 25 °C.
Blister de comprimés de 200 µg de misoprostol Cytotec*	TGA (Australie)	Pfizer Australia Pty Ltd	AUST R 63983	Comprimé pour voie orale, blister formé à froid alu/alu	3 ans	Stocker à température ambiante (15-25 °C).
Flacon de comprimés de 200 µg de misoprostol Cytotec —EX (exportation uniquement)*	TGA (Australie)	Proqualix Pty Ltd (en redressement judiciaire)	AUST R 46849	Comprimé pour voie orale, flacon	Non spécifiée	Stocker à moins de 25 °C. Protéger de l' humidité.
Blister de comprimés pour voie orale de 200 µg de misoprostol GyMiso***	TGA (Australie)	MS Health Pty Ltd	AUST R 188015	Comprimé pour voie orale, blister alu/alu	2 ans	Non spécifiée
						Stocker à moins de 25 °C dans le conditionnement d' origine.

* Enregistré pour des indications gastro-intestinales.

** Enregistré pour des indications relevant de l'interruption médicale de grossesse intra-utérine en association avec la mifépristone et la préparation du col avant une interruption de grossesse chirurgicale au cours du premier trimestre.

*** Enregistré pour l'interruption médicale de grossesse intra-utérine en combinaison séquentielle avec la mifépristone.

Il est à noter que la liste ci-dessus des produits approuvés par une SRA n'est pas exhaustive. Elle est susceptible d'être modifiée au cours du temps. Lorsqu'un fabricant affirme qu'un produit est approuvé par une SRA, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l'autorisation de mise sur le marché émise par la SRA de référence
- Informations sur le produit approuvé (résumé des caractéristiques du produit, notice d'information du patient, étiquetage par la SRA de référence, p. ex.)
- Déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment mais sans s'y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l'emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par la SRA de référence
- Échantillon du produit

L'acheteur peut vérifier les informations fournies sur les sites Web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autorités réglementaires de l'Union européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en
- Swissmedic (Suisse) : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/preparations/medicaments-a-usage-humain-et-veterinaire.html>
- Santé Canada (Canada) : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

Produits liés

Le misoprostol est également commercialisé avec les formulations suivantes :

Ovule 25 µg	Inclus dans la liste OMS des médicaments essentiels, uniquement pour déclencher le travail lorsque les installations appropriées sont disponibles
Misoprostol 100 µg, comprimé pour voie orale	Indiqué pour réduire le risque d'ulcères gastro-duodénaux induits par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine chez les patients présentant un risque élevé de complications, par exemple les personnes âgées et les patients souffrant d'une maladie dégénérative, ou les patients présentant un risque élevé de développer une ulcération gastrique, par exemple ceux présentant des antécédents d'ulcère
Misoprostol 400 µg, comprimé pour voie orale (p. ex., Topogyne®, Misoone®)	Indiqué pour l'interruption médicale de grossesse intra-utérine en administration séquentielle avec la mifépristone.
Misoprostol 200 µg, système de diffusion vaginal (p. ex., Mysodelle®, Misodel®)	Formulation à libération prolongée qui diffuse du misoprostol à un débit d'environ 7 µg/h sur une période de 24 heures. Indiqué pour le déclenchement du travail chez les femmes présentant un col défavorable, à partir de 36 semaines de grossesse, si ce déclenchement est cliniquement indiqué.

**Kit mifépristone +
misoprostol (p. ex.,
Medabon®)**

Inclus dans la liste OMS des médicaments essentiels, uniquement pour une interruption médicale de grossesse lorsque la loi nationale autorise ce type d'intervention et qu'elle est acceptable dans la culture locale

Se compose de 1 comprimé de 200 µg de mifépristone et de 4 comprimés de 200 µg de misoprostol.

Il est important de noter que pour la prise en charge et la prévention de l'HPP, la liste OMS des médicaments essentiels recommande d'utiliser des comprimés de 200 µg, plus adaptés aux posologies de cette indication. L'OMS recommande l'administration de 600 µg par voie orale pour la prévention de l'HPP et à 800 µg par voie sublinguale pour traiter l'HPP lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser de l'ocytocine.

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



Les comprimés de misoprostol sont stables à température ambiante et ne nécessitent pas un stockage frigorifique. Toutefois, il a été démontré que la principale cause de dégradation de ces comprimés résidait dans une exposition à l'eau.

La dégradation du misoprostol génère trois sous-produits principaux : misoprostol de type A, de type B et 8-épi. Le misoprostol inactif de type A est généré par déshydratation, qui produit de l'eau. Le misoprostol 8-épi est obtenu par isomérisation. Ces processus de dégradation sont catalysés par la présence d'eau. Le misoprostol de type B résulte quant à lui de l'isomérisation du type A (inactif). Le taux de dégradation augmente avec la quantité d'eau.

Il est donc important d'exclure l'eau (humidité) de tous les stades de fabrication du produit et lors de son stockage pour garantir sa stabilité pendant toute sa durée de conservation. Les facteurs majeurs agissant sur l'exclusion de l'humidité sont les suivants :

- Choix du principe actif
- Choix des excipients
- Environnement de production (température et humidité relative)
- Conditionnement

Le conditionnement joue un rôle très important dans la stabilité du misoprostol. Une étude portant sur la qualité d'échantillons de misoprostol prélevés sur le terrain² a montré que les comprimés conditionnés dans des blisters en PVC-aluminium risquent de se dégrader plus rapidement que ceux conditionnés dans des blisters en aluminium-aluminium, en particulier dans des environnements chauds et humides.

Dans certains pays à revenus faibles ou intermédiaires, les comprimés de misoprostol ont de grandes chances d'être soumis à des environnements très chauds et humides. Ils doivent donc être conditionnés dans des blisters aluminium-aluminium pour réduire le risque d'exposition à l'humidité dans les environnements humides

² Organisation mondiale de la Santé. 2016. « Quality of Misoprostol Products. » Dans : *WHO Drug Information*. Vol. 30, No. 1. Genève : OMS. Disponible à l'adresse http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_30-1_Quality.pdf

Durée de conservation : 2 à 3 ans, variable selon le fabricant. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.

Conditions de stockage : ne pas stocker à plus de 30 °C.

La durée de conservation et les conditions de stockage de chaque produit présélectionné par l'OMS et approuvé par une SRA sont indiquées dans les sections 2.1 et 2.2 du présent module.

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Ce produit doit répondre aux exigences de la pharmacopée internationale³ ou équivalent.

Pharmacopée internationale

Tableau M-3. Spécifications de la pharmacopée internationale applicables au misoprostol

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification* a) CLHP	Le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution (1) correspond à celui du pic dû au misoprostol dans le chromatogramme obtenu avec la solution (2).	1.14.4 Chromatographie liquide à haute performance
Identification* b) CCM	La position, l'apparence et l'intensité de la tache principale obtenue avec la solution (1) correspondent à celles de la tache obtenue avec la solution (2).	1.14.1 Chromatographie en couche mince
Dissolution	Au moins 80 % (Q) de la quantité de misoprostol indiquée sur l'étiquette est dissoute.	5.5 Test de dissolution pour les formes orales solides
Substances liées**	Dans le chromatogramme obtenu avec la solution (1) : <ul style="list-style-type: none"> – La somme des zones de tout pic correspondant aux impuretés A, B et E n'est pas supérieure à 6 fois la zone du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution (2) (3 %). – Multipliée par un facteur de correction de 0,76, la somme des zones de tout pic correspondant à l'impureté C n'est pas supérieure à 3 fois la zone du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution (2) (1,5 %). – La somme des zones de tout pic correspondant à l'impureté D n'est pas supérieure à 2 fois la zone du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution (2) (1 %). 	1.14.4 Chromatographie liquide à haute performance

³ Au mois de février 2018, il n'existait pas de monographie des comprimés de misoprostol publiée dans les pharmacopées américaine et britannique. Il convient toutefois de vérifier si des mises à jour sont disponibles.

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Dosage***	90-110 %	1.14.4 Chromatographie liquide à haute performance
Uniformité de teneur	Chaque unité présente la teneur moyenne du composant actif ($\pm 15\%$). Si l'écart d'une unité avec la moyenne est supérieur à $\pm 15\%$, mais inférieur à $\pm 25\%$, examiner 20 unités supplémentaires issues des mêmes échantillons initiaux que les 10 premières unités. La préparation testée est conforme uniquement si la teneur en principe actif d'au maximum 1 unité sur 30 ne s'écarte pas de $\pm 15\%$ de la teneur moyenne. Aucune unité ne doit présenter un écart supérieur à $\pm 25\%$ par rapport à la teneur moyenne.	5.1 Uniformité de teneur des préparations monodoses

* Le test A ou B peut être utilisé.

** Impureté A = misoprostol 8-épi

Impureté B = misoprostol 12-épi

Impureté C = misoprostol A

Impureté D = misoprostol B

Impureté E = Méthyl rac-(13E,16RS)-11 α ,16-dihydroxy-16,18-diméthyl-9-oxo-20-norprosta-13,17-dien-1-oate (mélange de 4 stéréoisomères)

*** Il est autorisé d'utiliser la moyenne des 10 résultats individuels dans le test d'uniformité de teneur.

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Le misoprostol est associé à diverses indications obstétriques et gynécologiques :

- Prévention et traitement de l'HPP lorsque l'ocytocine n'est pas disponible ou ne peut pas être utilisée dans des conditions de sécurité suffisantes.
- Prise en charge des fausses couches incomplètes et des fausses couches.
- Interruption de grossesse au premier trimestre : misoprostol combiné à la mifépristone pour l'interruption médicale d'une grossesse intra-utérine. Le stade de grossesse jusqu'auquel le produit est approuvé dépend des pays.
- Maturation cervicale : maturation cervicale avant intervention utérine ; maturation cervicale pour le déclenchement du travail si le fœtus est en vie ou en cas de décès fœtal intra-utérin.

Le misoprostol est également indiqué dans la protection gastrique et le traitement des ulcères gastro-duodénaux.

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

Posologie, voie d'administration et durée du traitement du misoprostol

INDICATION	DOSAGE	REMARQUES
Prévention de l'HPP	600 µg par voie orale en une seule dose	<ul style="list-style-type: none"> – Inclus dans la liste OMS des médicaments essentiels. – Vérifier l'absence d'un autre enfant (jumeau) avant administration.
Traitement de l'HPP	800 µg par voie sublinguale en une seule dose	
Fausse couche incomplète (premier trimestre)	600 µg par voie orale en une seule dose ou 400 µg par voie sublinguale en une seule dose	<ul style="list-style-type: none"> – Inclus dans la liste OMS des médicaments essentiels. – Laisser agir pendant 1 à 2 semaines (sauf en cas de saignement important ou d'infection).
Grossesse arrêtée (premier trimestre)	800 µg par voie vaginale toutes les 3 heures (2 doses max.) ou 600 µg par voie sublinguale toutes les 3 heures (2 doses max.)	<ul style="list-style-type: none"> – Administrer 2 doses et laisser agir pendant 1 à 2 semaines (sauf en cas de saignement important ou d'infection).

INDICATION	DOSAGE	REMARQUES
Interruption de grossesse (premier trimestre)	800 µg par voie vaginale toutes les 3 heures (3 doses max. en 12 heures) ou 800 µg par voie sublinguale toutes les 3 heures (3 doses max. en 12 heures)	– Dans l'idéal, administrer 48 heures après une prise de 200 mg de mifépristone.
Interruption de grossesse (deuxième trimestre)	400 µg par voie vaginale toutes les 3 heures (5 doses max.) ou 400 µg par voie sublinguale toutes les 3 heures (5 doses max.)	– Efficacité maximale 48 heures après une prise de 200 mg de mifépristone.
Décès fœtal intra-utérin (deuxième trimestre)	13 à 17 semaines : 200 µg par voie vaginale toutes les 6 heures (4 doses max.) 18 à 26 semaines : 100 µg par voie vaginale toutes les 6 heures (4 doses max.) 27 à 43 semaines : 25 à 50 µg toutes les 4 heures	– Diminuer de moitié la dose chez les femmes ayant déjà eu une césarienne.
Décès fœtal intra-utérin (troisième trimestre)	25 µg par voie vaginale toutes les 6 heures ou 25 µg par voie orale toutes les 2 heures	– Diminuer la dose chez les femmes ayant déjà eu une césarienne.
Déclenchement du travail (troisième trimestre)	25 µg par voie vaginale toutes les 6 heures ou 25 µg par voie orale toutes les 2 heures ou 25 µg dissouts dans 200 ml d'eau, administration de 25 ml par heure	– Inclus dans la liste OMS des médicaments essentiels. – Veiller au respect de la posologie, un surdosage peut entraîner des complications. – Ne pas utiliser chez les femmes ayant déjà eu une césarienne.
Maturation du col avant intervention (premier trimestre)	400 µg par voie vaginale 3 heures avant l'intervention ou 400 µg par voie sublinguale 2 à 3 heures avant l'intervention	– Installation d'un dispositif intra-utérin, interruption médicale de grossesse, dilatation et curetage et hystéroscopie.

Contre-indications

- Hypersensibilité au misoprostol ou à l'un des excipients du produit
- Allergie connue aux prostaglandines

Contre-indications dans le cadre d'une interruption de grossesse

- Porphyrie héréditaire
- Insuffisance surrénalienne ou hépatique chronique ou aiguë
- Grossesse ectopique connue ou suspectée

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

Il convient d'adopter une prudence particulière chez les femmes souffrant d'une affection cardiaque ou de facteurs de risques cardiovasculaires, car des événements cardiovasculaires associés à la prise de misoprostol ont été signalés.

Il est conseillé d'adopter une prudence particulière et d'évaluer le contexte clinique chez les femmes suivant un traitement de fond à base de corticostéroïdes, ainsi que chez les femmes souffrant de troubles sanguins ou d'une anémie sévère.

Lorsque le misoprostol est utilisé pour déclencher le travail, la mère et son fœtus doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée immédiatement après l'administration.

Dans le cas d'une interruption de grossesse, il convient de conseiller à la patiente de se présenter en consultation de suivi si des signes lui laissent penser que la grossesse se poursuit.

Il n'est pas recommandé d'administrer du misoprostol chez les enfants prépubères.

Ce médicament contient de l'huile de ricin hydrogénée. Cet excipient peut provoquer des troubles gastriques et des diarrhées.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

Des études ont montré que la pharmacocinétique du propranolol et du diazépam n'est pas influencée par la prise concomitante de misoprostol.

Le misoprostol n'altère pas non plus la pharmacocinétique de l'antipyrine, ce qui suggère qu'il n'entraîne pas la production d'enzymes hépatiques.

Dans une étude pivot réalisée avec le misoprostol, aucun événement indésirable suggérant l'existence d'une interaction entre le misoprostol et l'ocytocine n'a été signalé chez les femmes prenant de l'ocytocine en prophylaxie (par voie intramusculaire ou intraveineuse) avant l'administration de misoprostol.

Association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens

En théorie, la prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de misoprostol peut réduire l'efficacité de ce dernier. Toutefois, aucun effet clinique significatif n'a été détecté lors de la co-administration.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Le misoprostol ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de grossesse si celle-ci doit se poursuivre, car un risque de malformation fœtale ne peut être exclu.

Dans quelques cas dans lesquels la patiente a pris du misoprostol (voie orale ou vaginale) en début de grossesse, les effets délétères suivants ont pu être observés : malformations des membres, anomalies des mouvements fœtaux et des nerfs crâniens (hypomimie, anomalies de la tétée, de la déglutition et des mouvements oculaires).

Bien que les études sur les animaux n'aient pas montré de tératogénicité, elles ont révélé une fœtotoxicité à hautes doses.

Les données disponibles concernant le risque potentiel d'anomalie fœtale après l'échec d'une interruption médicale de grossesse ne permettent pas de tirer de conclusion. Il n'est donc pas nécessaire de pousser à l'interruption de grossesse chez les femmes exposées qui souhaitent finalement poursuivre leur grossesse. Elles doivent néanmoins être informées qu'en raison du risque inconnu pour le fœtus posé par les médicaments abortifs, le suivi est important.

Allaitement

Le taux de misoprostol dans le lait maternel est bas et diminue très rapidement : il n'est plus mesurable 5 heures après une dose unique de 600 µg. Le risque pour le nourrisson est donc infime après une seule dose. Concrètement, l'allaitement peut être poursuivi.

Fertilité

Des effets indésirables sur la fertilité masculine et féminine, ainsi que sur la reproduction ont été observés chez le rat à des doses bien supérieures à celles recommandées dans le cadre d'une utilisation humaine. Il est ainsi peu probable que le misoprostol ait des effets indésirables sur la fertilité ou la reproduction chez l'humain.

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Des céphalées, vertiges et sensations de fatigue ont été signalés lors du traitement par misoprostol. Les patientes doivent être informées que la survenue de ces symptômes rend préférable l'arrêt de toute activité potentiellement dangereuse, notamment la conduite et l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des frissons et fièvres. En général, ces symptômes apparaissent dans les 60 à 90 minutes suivant l'administration du misoprostol et sont transitoires.

Liste des effets indésirables

L'innocuité d'une formulation à base de misoprostol a été évaluée chez 1 428 femmes traitées pour une HPP.

Les effets indésirables signalés lors du programme clinique sont répertoriés ci-dessous et classés par fréquence et système d'organes. Les effets indésirables sont classés par fréquence. Au sein de chaque fréquence, ils sont présentés par gravité décroissante.

Les fréquences utilisées sont les suivantes :

- Très fréquents ($\geq 1/10$)
- Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rares ($< 1/10\ 000$)
- Inconnus (les données disponibles ne permettent pas de réaliser une estimation)

Effets indésirables causés par le misoprostol

MedDRA CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	EFFETS INDÉSIRABLES (FRÉQUENCE)			
	TRÈS FRÉQUENTS	FRÉQUENTS	PEU FRÉQUENTS	RARES
Troubles du système nerveux		Céphalées malaises/vertiges		
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	Vomissements/diarrhées		
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés				Réaction allergique
Troubles systémiques et du site d'administration	Fièvre avec tremblement et température ≥ 40 °C.	Frissons	Fatigue	

Lors de l'utilisation du misoprostol pour déclencher le travail, une hyperstimulation ou une rupture utérine peut survenir, ainsi qu'une détresse fœtale.

Lors de l'utilisation du misoprostol pour interrompre la grossesse, les événements indésirables suivants ont également été signalés :

- Crampes utérines, saignement prolongé semblable aux règles d'une moyenne de 9 jours (jusqu'à 45 jours), fausse couche incomplète, et rarement : infection du système génital et rupture utérine.

Dans le cas de saignements importants et durables ou de fièvres, il convient de conseiller à la patiente de se présenter en consultation de suivi.

Surdosage

Les symptômes associés au surdosage du misoprostol sont la fièvre, les anomalies de la tension artérielle, les nausées, les crampes abdominales et les tremblements. Il n'existe pas d'antidote efficace connu. En cas de surdosage, assurer une surveillance rapprochée de la patiente.

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Les informations de la présente annexe ont pour but d'aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de réaliser une présélection complète de produits à base de misoprostol. Lors de l'évaluation de l'intégralité de la documentation de la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations spécifiques suivantes concernant les comprimés de misoprostol.

Principe actif

Le principe actif est une huile visqueuse devant être stockée à moins de -20 °C. Cette substance se dégrade facilement. Des études ont montré qu'une dispersion de misoprostol dans de l'hypromellose était bien plus stable que l'huile de misoprostol pure. Les comprimés classiques peuvent être fabriqués à partir d'une dispersion solide de misoprostol et se conserver plusieurs années à température ambiante.

En février 2018, un seul fabricant de dispersion de misoprostol (à 1 % dans de l'hypromellose) est présélectionné par le Programme de présélection de l'OMS.

Fabricant du principe actif présélectionné par l'OMS

N° DE RÉF. OMS.	CANDIDAT	SITE DE FABRICATION DU PRINCIPE ACTIF	CONDITIONS DE STOCKAGE	DÉLAI AVANT NOUVEAU TEST OU DURÉE DE CONSERVATION	DATE DE PRÉSÉLECTION
WHOAPI-226	Piramal Healthcare UK Ltd	Piramal Healthcare UK Ltd Whalton Road Morpeth Northumberland NE61 3YA, Royaume-Uni	Stocker au réfrigérateur (2 à 8 °C), protéger de l'humidité et de la lumière.	60 mois	22/04/2016

Deux fabricants du principe actif ont obtenu un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP), confirmant qu'il présente une qualité suffisante pour être utilisé dans un médicament.

Fabricants du principe actif disposant d'un certificat CEP

SUBSTANCE	DÉTENTEUR DU CERTIFICAT	NUMÉRO DE CERTIFICAT	DATE DE MISE SUR LE MARCHÉ	TYPE
Misoprostol (monographie 1731)	Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd, HU 1045 Budapest, Hongrie	R0-CEP 2011-333-Rev 01	09/04/2014	Substance chimique
Misoprostol (monographie 1731)	Piramal Healthcare UK Ltd GB NE61 3YA Morpeth, Royaume-Uni	R1-CEP 2010-121-Rev 01	20/01/2017	Substance chimique

Les autres fabricants du principe actif doivent prouver leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication et fournir la documentation concernant la qualité de leur principe actif conformément aux directives de l'OMS.¹

Les spécifications du principe actif (misoprostol) doivent être conformes à la monographie d'une pharmacopée (Ph.Int., Ph.Eur./BP ou USP). Les spécifications de la dispersion de misoprostol doivent être conformes à la monographie d'une pharmacopée (Ph.Int. ou USP).

Excipients

Les excipients doivent être conformes aux monographies des pharmacopées.

Les recommandations concernant les principaux excipients utilisés sont répertoriées ci-dessous.

Agent de remplissage : cellulose microcristalline

Le choix de la cellulose microcristalline joue généralement un rôle important dans la stabilité du comprimé au cours de sa durée de conservation. La quantité de cellulose microcristalline étant presque neuf fois plus importante que celle de la dispersion de misoprostol à 1 % dans de l'hypromellose, la teneur en eau de cet excipient est le principal facteur déterminant la teneur en eau globale du produit fini.

Quelques qualités de cellulose microcristalline Avicel® (biopolymère de FMC) et leur teneur en eau sont présentées ci-dessous. D'autres fabricants proposent des produits aux spécifications similaires.

Qualités de cellulose microcristalline Avicel® et teneurs en eau correspondantes

QUALITÉS DE PRODUIT	TAILLE NOMINALE DES PARTICULES (µm)	HUMIDITÉ (%)	DENSITÉ EN VRAC (g/ml)
Avicel PH-102	100	3-5	0,28-0,33
Avicel PH-103	50	3 max.	0,26-0,31

¹ Organisation mondiale de la Santé. 2012. « Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part. » Annexe 4 dans Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 46^e rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 970. Genève : OMS.

Avicel PH-113	50	2 max.	0,27-0,34
Avicel PH-112	100	1,5 max.	0,28-0,34

Deux facteurs déterminent la qualité de la cellulose microcristalline à choisir pour la production :

1. Inclusion ou non d'une étape de séchage
 - Si la cellulose microcristalline sera séchée pour atteindre une basse teneur en eau, préférer une taille de particule compatible avec la dispersion pour un mélange efficace et l'obtention de propriétés rhéologiques et de mise en forme optimales (dureté, friabilité, variation de poids faible, etc.). La teneur en eau initiale de l'excipient jouera sur la durée de séchage, mais il convient également de prendre en compte le rythme d'absorption de l'humidité après le séchage.
 - Si aucune étape de séchage n'est incluse, il semble préférable d'utiliser une cellulose microcristalline avec une teneur réduite en eau, par exemple la PH-112 (humidité max. de 1,5 %).
2. Qualité requise pour un mélange et une mise en forme optimaux
 - La sélection de la qualité offrant le mélange le plus efficace avec le principe actif peut être essentielle pour garantir l'uniformité de la teneur, les propriétés rhéologiques et la qualité de la mise en forme en comprimés. Cela est particulièrement vrai pour les comprimés de 200 µg de misoprostol, car le principe actif y est présent en faible quantité par rapport à la cellulose microcristalline, ce qui peut rendre le mélange difficile.

Agent de désintégration : glycolate d'amidon sodique

Cette substance est recommandée pour favoriser la désintégration des comprimés et doit y être intégrée prioritairement par compression à sec. Le glycolate d'amidon sodique est hygroscopique. Il gonfle rapidement au contact de l'eau, ce qui entraîne une désintégration et une dissolution rapide du produit. Les différences établies par les pharmacopées européenne et américaine entre les propriétés du glycolate d'amidon sodique de types A, B et C sont les suivantes.

Propriétés du glycolate d'amidon sodique

TEST	TYPE A	TYPE B	TYPE C
pH	5,5 7,5	3-5	5,5 7,5
NaCl	7 % max.	7 % max.	1 % max.
Perte au séchage	10 % max.	10 % max.	7 % max.
Dosage Na	2,8-4,2 %	2-3,4 %	2,8-5 %

Le glycolate d'amidon sodique de type A présentant une teneur en eau réduite doit être utilisé dans la fabrication des comprimés de misoprostol.

Processus de fabrication

Conditions environnementales et exclusion de l'humidité

Les conditions environnementales doivent être contrôlées de manière stricte de sorte à exclure l'humidité à chaque étape du processus de fabrication, qu'il s'agisse du pesage, du mélange, de la compression ou de la mise sous blister. Les comprimés de misoprostol étant fabriqués à partir d'un mélange sec classique, une grande partie du processus peut être réalisée au cours d'une période de 8 heures, de la pesée des matières premières au conditionnement dans des blisters formés à froid. Les systèmes de production fermés et continus sont privilégiés par rapport aux systèmes ouverts et discontinus.

Le choix des conditions de température et d'humidité relative de l'environnement peut dépendre de la durée de chaque stade de production, des délais les séparant et du mode de conditionnement et de stockage du mélange ou des comprimés en vrac.

Si certains stades, par exemple la compression ou la mise sous blister, doivent prendre plusieurs heures, il convient de réduire l'humidité relative de l'environnement dans lequel ils sont réalisés pour réduire l'exposition globale à l'humidité. Il peut également être envisagé de stocker les matières nécessaires à moins d'une heure de traitement dans des conteneurs incluant un absorbeur d'humidité. L'utilisation de cet absorbeur d'humidité doit néanmoins faire l'objet d'une étude minutieuse, car lorsque l'humidité relative est élevée ou la durée de stockage longue, il peut créer un micro-environnement très humide majorant le risque de transfert d'humidité aux produits en vrac.

Si un absorbeur d'humidité est utilisé pour protéger le produit en vrac, les fabricants doivent utiliser des fûts hermétiques (en aluminium, en acier inoxydable ou autre conteneur approprié) et remplacer les sachets à chaque ouverture du conteneur ou à intervalle régulier pour éviter le transfert d'humidité. Ces sachets doivent être réservés exclusivement à cet usage et remplacés pour éviter toute contamination croisée avec les autres produits chimiques.

Bonne pratique : les conditions de production suggérées sont les suivantes :

- Température : 25 °C max.
- Humidité relative : 30 à 50 % selon la durée d'exposition du mélange en vrac ou des comprimés à l'atmosphère.
- Les fabricants doivent valider leurs processus de production aux températures et taux d'humidité de production sélectionnés.

Contrôles en cours de processus

Pour un comprimé classique de 200 µg de misoprostol, 20 mg de la dispersion de misoprostol à 1 % dans de l'hypromellose sont mélangés avec 180 mg d'excipients. Toutefois, la teneur réelle de misoprostol dans le produit fini (200 µg) est de 0,1 % du poids d'un comprimé de 200 mg. La faible quantité de principe actif par rapport aux excipients peut rendre difficile l'obtention d'un mélange uniforme, essentiel pour assurer une bonne uniformité de la teneur du produit fini.

Le respect d'un processus de mélange validé est essentiel, mais un échantillonnage du mélange final depuis plusieurs points doit être réalisé pour chaque lot afin de vérifier l'homogénéité obtenue par le processus de mélange.

Pauses en cours de production

De brèves pauses entre les différents stades de production réduisent l'exposition potentielle à l'humidité. La validation de pauses supérieures à 8 heures doit faire l'objet d'une prudence particulière, car le critère d'acceptation fait partie des critères critiques. Le principal objectif de ce guide est de réduire la variabilité au sein d'un lot et entre les lots, ainsi que de viser les limites les plus strictes pour assurer cette homogénéité, mais également améliorer la durée de conservation du produit fini.

Bonne pratique : tous les processus de production, du mélange à la mise sous blister, doivent être réalisés aussi rapidement que possible pour limiter le risque d'exposition à l'humidité.

Conditions de stockage en cours de production

La bonne pratique consiste à mélanger, former et conditionner les comprimés de misoprostol en une seule journée. Lorsque ce délai n'est pas atteignable, il convient de stocker les substances nécessaires pour 1 h de production dans des sachets offrant la meilleure protection possible contre l'humidité. S'il n'est pas possible de les thermosceller, l'utilisation de liens en plastique est autorisée. Un double conditionnement est préférable à un sachet unique. L'utilisation d'un conteneur externe (sac plastique ou fût en acier inoxydable) solide, hermétiquement scellé et opaque est recommandée.

Il est conseillé d'utiliser un absorbeur d'humidité lors du stockage, mais l'utilisation de tels agents entre les sachets ou dans les fûts doit être évaluée avec soin pour éviter qu'ils ne rejettent de l'humidité dans le produit en vrac ou les tablettes.

Conditionnement

Dans certains pays à revenus faibles ou intermédiaires, les comprimés de misoprostol ont de grandes chances d'être soumis à des environnements très chauds et humides. L'utilisation d'un conditionnement réduisant la transmission de vapeur d'eau devrait garantir la stabilité du médicament pendant toute sa durée de conservation. À 38 °C et avec 90 % d'humidité relative, l'aluminium formé à froid bloque totalement la perméabilité à la vapeur d'eau. Le PVC, en revanche, présente un taux de perméabilité bien plus élevé (2,4 à 4 g/m²/jour) dans ces mêmes conditions, qui peuvent se rencontrer occasionnellement en cas de stockage dans des pays chauds et humides. Les différentes qualités de PVC/PVDC offrent une meilleure protection que le seul PVC, mais restent inférieures à l'aluminium. Le tableau ci-dessous présente les taux de perméabilité à la vapeur d'eau de plusieurs types de conditionnement.

Comparaison des propriétés d'étanchéité de différents matériaux de conditionnement sous blister

Taux de perméabilité classique (G/M²/JOUR) à 38 °C et 90 % de HR

Aluminium formé à froid	0
PVC/80 g PVDC	0,31
PVG/60 g PVDC	0,47-0,6
PVC/40 g PVDC	0,7-0,75
PVC	2,4-4

Bonne pratique : les comprimés de misoprostol doivent être conditionnés dans des blisters aluminium-aluminium pour réduire le risque d'exposition à l'humidité dans les environnements humides

L'adéquation du film aluminium doit être démontrée, et notamment les caractéristiques suivantes :

- Innocuité : déclarations de conformité aux réglementations applicables sur les additifs alimentaires (règles de la FDA des États-Unis ou européennes, par exemple).
- Protection : taux de perméabilité à la vapeur d'eau et de transmission de la lumière conformes à USP<671>
- Compatibilité : données de stabilité accélérées et à long terme des produits finis conditionnés

Spécifications en matière de bioéquivalence

Une étude de bioéquivalence croisée, randomisée en simple aveugle et portant sur deux traitements d'une dose à deux périodes distinctes chez des femmes adultes en bonne santé et à jeun est requise. Le Cytotec® (misoprostol 200 µg, comprimé, commercialisé par Searle/Pfizer), acheté sur un marché couvert par une SRA constitue un produit de référence approprié.

Le misoprostol présente diverses indications thérapeutiques et plusieurs voies d'administration. Il doit néanmoins être noté que la bioéquivalence entre le produit proposé et le produit de référence démontrée sur la base d'une administration orale ne peut être extrapolée aux autres voies d'administration. Pour valider toutes les indications et voies d'administration d'un produit à base de misoprostol, les données suivantes sont requises, en plus de l'étude de bioéquivalence basée sur une administration par voie orale :

- Données d'une étude de bioéquivalence croisée basée sur une dose administrée par voie sublinguale. Une preuve de bioéquivalence obtenue par le biais d'une telle étude serait considérée comme suffisante pour valider les indications liées à une administration par voie sublinguale et orale.
- Données de pharmacocinétique (pas nécessairement une étude de bioéquivalence) montrant qu'après administration vaginale, la concentration maximale (C_{max}) in vivo de misoprostol induite par le produit proposé est d'au moins 200 pg/ml (concentration normalisée pour une dose de 800 µg) et la biodisponibilité absolue (aire sous la courbe [ASC]) supérieure à celle observée après une administration orale du produit (pour une dose normalisée).
- Par ailleurs, des données supplémentaires concernant la dissolution seront nécessaires pour accepter le produit pour l'indication « Déclenchement du travail » en raison du fractionnement des doses qu'elle impose.

SULFATE DE MAGNÉSIUM

500 MG/ML EN AMPOULE DE 2 ML
OU 10 ML

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

La pré-éclampsie et l'éclampsie forment la deuxième cause de mortalité maternelle dans les pays à faibles revenus et à revenus intermédiaires. Elles sont le plus souvent détectées par une élévation de la tension artérielle en cours de grossesse, élévation qui peut être suivie de crises épileptiques, de lésions rénales et hépatiques, puis du décès de la mère et de son fœtus si aucun traitement n'est mis en place.

L'OMS estime que le sulfate de magnésium est le médicament le plus sûr, le plus efficace et le moins coûteux disponible pour traiter la pré-éclampsie et l'éclampsie. Il est également considéré comme un médicament essentiel pour la santé infantile par la Commission des Nations Unies sur les produits d'importance vitale pour les femmes et les enfants. D'autres anticonvulsifs, comme le diazépam et la phénytoïne, sont moins efficaces et moins sûrs. Le sulfate de magnésium doit être le seul médicament acheté pour le traitement en première intention de la pré-éclampsie et de l'éclampsie. Il doit être préféré à tous les autres anticonvulsifs et disponible dans tous les établissements de santé pour permettre la baisse de la mortalité maternelle et améliorer la santé maternelle globale.

POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. L'achat doit être réalisé auprès de sources de confiance, à savoir des fabricants présélectionnés par l'OMS, dont les produits de sulfate de magnésium injectables sont approuvés par une SRA ou justifiant de la fourniture de produits de qualité par le passé.
2. Les acheteurs doivent concentrer leurs efforts sur la qualité du produit afin de s'assurer de sa stérilité et de son innocuité pour les patients.

POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

Caractéristiques du produit

Les produits doivent répondre aux spécifications d'une pharmacopée, par exemple la pharmacopée internationale, la pharmacopée britannique ou la pharmacopée américaine, comme détaillé dans la section 4 « Approvisionnement » ci-dessous.

Conditionnement et étiquetage

Le système de fermeture du contenant (ampoule) doit être suffisamment étanche pour préserver la stérilité du produit tout au long de sa durée de conservation.

L'achat d'ampoules de 2 ml et 10 ml dosées à 500 mg/ml (50 %) est recommandé, conformément aux préconisations de la Liste OMS des médicaments essentiels. Celle-ci recommande l'achat de sulfate de magnésium sous forme d'ampoules de 2 ml et 10 ml dosées à 500 mg/ml (50 %). Ces formulations sont en effet pratiques pour adopter les schémas thérapeutiques de Pritchard (IV/IM) et Zuspan (IV/IV) pour le traitement de l'éclampsie et la pré-éclampsie sévère. Certains produits approuvés par des SRA proposent des conditionnements et/ou concentrations différents ce qui nécessite d'adapter la dilution lors de la préparation des doses. Cette étape supplémentaire est chronophage et introduit un risque d'erreur.

L'annexe du présent document contient des informations supplémentaires concernant le conditionnement et l'étiquetage.

Stockage, transport et distribution

Le sulfate de magnésium doit être stocké de manière sûre afin de garantir que les ampoules ne risquent pas de se briser ou de fuir, ce qui compromettrait leur stérilité. Il n'est pas nécessaire de conserver ces produits dans la chaîne du froid.

Sulfate de magnésium

Nom du médicament	Sulfate de magnésium, solution injectable
Nom chimique	Sulfate de magnésium (1:1) heptahydraté
Structure chimique	MgSO ₄ , 7H ₂ O
Forme pharmaceutique	Solution stérile injectable Solution limpide, incolore
Composition qualitative et quantitative	<p>Le sulfate de magnésium injectable est une solution stérile de sulfate de magnésium heptahydraté dissoute dans de l'eau pour préparations injectables. Cette solution contient 500 mg de sulfate de magnésium heptahydraté par ml (dosage à 50 %), soit environ 2 millimoles d'ions magnésium (Mg²⁺) par ml.</p> <p>1 ampoule de 2 ml contient 1 000 mg de sulfate de magnésium heptahydraté.</p> <p>1 ampoule de 10 ml contient 5 000 mg de sulfate de magnésium heptahydraté.</p> <p>Liste des excipients :</p> <ul style="list-style-type: none">– Eau pour préparations injectables– Acide sulfurique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Conditionnement et présentation	<p>La liste des médicaments essentiels pédiatriques établie par l'OMS mentionne deux présentations : 500 mg/ml en ampoule de 2 ml (équivalent à 1 g/2 ml, dosage à 50 %) et 500 mg/ml en ampoule de 10 ml (équivalent à 5 g/10 ml, dosage à 50 %). Ces ampoules doivent être mélangées à la solution pour injection intraveineuse afin d'obtenir une concentration à 20 % pour une dose d'attaque.</p>

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une SRA offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de tels produits ou de produits recommandés par un comité d'experts, les médicaments issus de sources de confiance, comme des fabricants agréés par les agences des Nations Unies, peuvent être envisagés. Enfin, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué dans le [module II](#).

Produits présélectionnés par l'OMS

En février 2018, trois produits contenant du sulfate de zinc sont présélectionnés par l'OMS, comme indiqué ci-dessous. Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles au moment de l'achat à l'adresse <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>.

Tableau SM-I. Liste des solutions injectables de sulfate de magnésium présélectionnées par l'OMS

N° DE RÉF. OMS.	TITULAIRE DE L' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	SITE DE FABRICATION	FORME GALÉNIQUE ET DOSAGE	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DATE DE PRÉSÉLECTION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
RH062(a)	Inresa Arzneimittel GmbH, Obere Hardtstraße 18, 79114, Freiburg, Allemagne	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : Laboratoire Renaudin, ZA Errobi, 64250, Ixassou, France Site de fabrication du principe actif : K+S KALI GmbH, Bertha-von-Suttner-Strasse 7, Kassel	Solution pour préparation injectable dosée à 50 %	Ampoule en verre de type I 10 ml x 5 10 ml x 10 10 ml x 50 10 ml x 100	15 août 2016	2 ans	Ne pas stocker à plus de 30 °C.
RH063	AS Kalceks, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettonie	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : HBM Pharma SRO, Sklabinska 30, Martin, 036 80, Slovaquie Site de fabrication du principe actif : K+S KALI GmbH, Werk Werra, Standort Hattorf, Hattorfer Strasse, 36269, Philippsthal (Werra), Allemagne	Solution pour préparation injectable dosée à 500 mg/ml (2 ml)	Ampoule en verre de type I 2 ml x 10 2 ml x 100	4 juillet 2017	3 ans	Ne pas stocker à plus de 30 °C.
RH064	AS Kalceks, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettonie	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : HBM Pharma sro, Sklabinska 30, Martin, 036 80, Slovaquie Site de fabrication du principe actif : K+S KALI GmbH, Werk Werra, Standort Hattorf, Hattorfer Strasse, 36269, Philippsthal (Werra), Allemagne	Solution pour préparation injectable dosée à 500 mg/ml (10 ml)	Ampoule en verre de type I 10 ml x 5 10 ml x 10 10 ml x 100	4 juillet 2017	3 ans	Ne pas stocker à plus de 30 °C.

(a) Indique un produit approuvé par une SRA et présélectionné selon une évaluation simplifiée.

Sulfate de magnésium

N° DE RÉF. OMS.	TITULAIRE DE L' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	SITE DE FABRICATION	FORME GALÉNIQUE ET DOSAGE	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DATE DE PRÉSÉLECTION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
RH073(a)	Aurum Pharmaceuticals Ltd, Bampton Road, Harold Hill, Romford, Essex, RM3 8UG, Royaume-Uni	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : Macarthy's Laboratories Limited, Bampton Road, Harold Hill, Romford, Essex, RM3 8UG, Royaume-Uni	Solution pour préparation injectable dosée à 50 %, 2 ml	Ampoule en verre neutre de type I 2 ml x 10	12 décembre 2017	3 ans	Ne pas stocker à plus de 30 °C.
		Site de fabrication du principe actif : K+S KALI GmbH, Werk Werra, Hattorfer Strasse, 36269, Philippsthal (Werra), Allemagne					
RH077(a)	Aurum Pharmaceuticals Ltd, Bampton Road, Harold Hill, Romford, Essex, RM3 8UG, Royaume-Uni	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : Macarthy's Laboratories Limited, Bampton Road, Harold Hill, Romford, Essex, RM3 8UG, Royaume-Uni	Solution pour préparation injectable dosée à 50 %, 10 ml	Ampoule en verre neutre de type I 10 ml x 10	12 décembre 2017	3 ans	Ne pas stocker à plus de 30 °C.
		Site de fabrication du principe actif : K+S KALI GmbH, Werk Werra, Hattorfer Strasse, 36269, Philippsthal (Werra), Allemagne					

(a) Indique un produit approuvé par une SRA et présélectionné selon une évaluation simplifiée.

Tableau SM-2. Exemples d'ampoules de 2 ml et 10 ml dosées à 500 mg/ml approuvées par une SRA

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Solution de sulfate de magnésium pour préparation injectable ou perfusion dosée à 50 %	MHRA (Royaume-Uni)	Torbay and South Devon NHS Foundation Trust, Royaume-Uni	PL 13079/0004	Ampoules en verre : 2 ml, 10 ml	3 ans	Stocker à des températures comprises entre 2 et 25 °C.
Solution de sulfate de magnésium pour préparation injectable dosée à 50 %	Swissmedic	Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG, Suisse	56394	Ampoules en verre : 2 ml, 10 ml	Non spécifiée	Stocker à température ambiante (15-25 °C).

Il est à noter que la liste ci-dessus des produits approuvés par une SRA n'est pas exhaustive. Elle est susceptible d'être modifiée au cours du temps. Lorsqu'un fabricant affirme qu'un produit est approuvé par une SRA, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l'autorisation de mise sur le marché émise par la SRA de référence
- Informations sur le produit approuvé (résumé des caractéristiques du produit, notice d'information du patient, étiquetage par la SRA de référence, p. ex.)
- Déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment mais sans s'y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l'emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par la SRA de référence
- Échantillon du produit

L'acheteur peut vérifier les informations fournies sur les sites Web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autorités réglementaires de l'Union européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en
- Swissmedic (Suisse) : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/preparations/medicaments-a-usage-humain-et-veterinaire.html>
- Santé Canada (Canada) : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA Australia (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

Produits liés

Des solutions pour préparation injectable de sulfate de magnésium sont également commercialisées avec les formulations suivantes :

Sulfate de magnésium dosé à 10 %

Indiqué chez les adultes, adolescents et enfants pour : i) le traitement de la carence en magnésium dans les cas d'hypomagnésémie établis et ii) la prévention et le traitement de l'hypomagnésémie chez les patients nourris par voie parentérale

Indiqué chez les parturientes pour : i) la prise en charge et la prévention des crises épileptiques dues à une pré-éclampsie sévère et ii) la prise en charge et la prévention des crises épileptiques récurrentes dans les cas d'éclampsie

Sulfate de magnésium dosé à 20 %

Indiqué pour la prévention de nouvelles crises épileptiques associées à l'éclampsie et le traitement de la carence en magnésium liée à l'hypomagnésémie lorsque la voie orale peut être inadaptée

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



Le sulfate de magnésium est très stable à température et humidité ambiantes, et ne court que peu de risque de dégradation majeure liée à la chaleur/l'humidité si sa fabrication, son conditionnement et sa stérilisation ont été réalisés correctement.

Durée de conservation : 2 à 3 ans, variable selon le fabricant. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.

Conditions de stockage : ne pas stocker à plus de 30 °C. Ne pas congeler.

La durée de conservation et les conditions de stockage de chaque produit présélectionné par l'OMS ou approuvé par une SRA sont indiquées respectivement dans les tableaux SM-1 et SM-2 ci-dessus.

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Le produit doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée, par exemple la pharmacopée internationale, la pharmacopée britannique ou la pharmacopée américaine, en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement, ou d'un organisme équivalent. Les paramètres de test et les critères d'acceptation des trois pharmacopées sont similaires, à l'exception des limites de dosage et des endotoxines bactériennes.

Tableau SM-3. Spécifications de la pharmacopée internationale applicables aux solutions de sulfate de magnésium pour préparation injectable

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Aspect	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Inspection visuelle
Identification a) Magnésium	Génère les réactions caractéristiques des sels de magnésium	Conformément à la monographie IP des solutions injectables de sulfate de magnésium
Identification b) Sulfate	Génère les réactions caractéristiques des sulfates	2.1 Tests d'identification généraux
pH	pH de la solution injectable, diluée pour contenir 50 mg de sulfate de magnésium heptahydraté par ml : 5,5-7	pH de 1,13
Dosage	90-110 %	2.5 Titrages complexométriques
Endotoxines bactériennes	Moins de 0,18 UI d'endotoxines par milligramme de sulfate de magnésium heptahydraté	3.4 Test de détection des endotoxines bactériennes

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Stérilité	Stérile	3.2 Test de stérilité
Volume extractible	Conforme	5.6 Volume extractible pour les préparations parentérales
Particules	Conforme	5.7 Tests de détection des contaminations particulières : particules non visibles

Tableau SM-4. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables aux solutions de sulfate de magnésium pour préparation injectable

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Aspect	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Inspection visuelle
Identification a) Magnésium	Génère les réactions caractéristiques des sels de magnésium	USP<191>
Identification b) Sulfate	Génère les réactions caractéristiques des sulfates	USP<191>
pH	pH de la solution injectable, diluée pour contenir 50 mg de sulfate de magnésium heptahydraté par ml : 5,5-7	USP<791>
Dosage	93-107 %	Titration, monographie USP
Endotoxines bactériennes	Pas plus de 0,09 unité USP/mg de sulfate de magnésium	USP<85>
Stérilité	Stérile	USP<71>
Volume extractible	Conforme	USP<1>
Particules	Répond aux exigences pour les injections de faible volume	USP<788>

Tableau SM-5. Spécifications de la pharmacopée britannique applicables aux solutions de sulfate de magnésium pour préparation injectable

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Aspect	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Inspection visuelle
Identification a) Magnésium	Génère les réactions caractéristiques des sels de magnésium	Annexe VI

Sulfate de magnésium

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification b) Sulfate	Génère les réactions caractéristiques des sulfates	Annexe VI
pH	pH de la solution injectable, diluée pour contenir 5 % de sulfate de magnésium heptahydraté : 5,5-7	Annexe V L
Dosage	95-105 %	Titration, monographie BP
Endotoxines bactériennes	Conforme	Ph. Eur. 2.6.14
Stérilité	Stérile	Ph. Eur. 2.6.1
Volume extractible	Conforme	Ph. Eur. 2.9.17
Particules	Conforme	Ph. Eur. 2.9.19

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Pré-éclampsie, éclampsie

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

Les traitements complets d'injection de sulfate de magnésium par voie intraveineuse ou intramusculaire sont recommandés pour la prévention et le traitement de l'éclampsie. Lorsqu'il n'est pas possible d'administrer ce traitement, l'utilisation d'une dose d'attaque suivie d'un transfert immédiat vers un établissement de soin mieux équipé est recommandée.

Remarque concernant la dilution pour l'administration par voie intraveineuse

La préparation de sulfate de magnésium pour injection DOIT être diluée en une solution concentrée à ≤ 20 % pour pouvoir être administrée par voie intraveineuse. Les diluants habituellement utilisés sont les solutions de glucose dosées à 5 % et les solutions de chlorure de sodium dosées à 0,9 %. Pour obtenir une solution à 20 %, il est nécessaire de diluer 10 ml de solution de sulfate de magnésium pour solution injectable dans 15 ml de diluant.

L'administration intraveineuse doit dans la mesure du possible être réalisée à l'aide d'une pompe à perfusion.

Pour des raisons microbiologiques, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de stockage en cours d'utilisation et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Ce stockage ne devrait pas dépasser 24 heures à des températures comprises entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution, dilution ou autre opération a lieu dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

Schéma thérapeutique de Pritchard (IV/IM)

Dose d'attaque (IV et IM) :

- Administrer 4 g par voie intraveineuse sur 5 minutes (20 ml de solution de sulfate de magnésium diluée à 20 %).
- Faire suivre rapidement de 10 g de solution de sulfate de magnésium à 50 % : administrer 5 g (10 ml de la solution à 50 % non diluée) dans chaque fesse par voie intramusculaire profonde avec 1 ml de lidocaïne à 2 % dans la même seringue.

Veiller au respect de l'asepsie lors de l'injection profonde de sulfate de magnésium par voie intramusculaire. Informer la patiente qu'elle ressentira une sensation de chaleur lors de l'administration de sulfate de magnésium.

Dose de maintenance (voie intramusculaire) :

- Administrer 5 g (10 ml de la solution à 50 % non diluée) par voie intramusculaire profonde avec 1 ml de lidocaïne à 2 % dans la même seringue et répéter toutes les 4 heures en changeant de fesse. Poursuivre le traitement pendant 24 heures à compter de la naissance ou de la dernière convulsion (prendre repère sur l'événement le plus récent).

Schéma thérapeutique de Zuspan (IV/IV)

Voir la remarque ci-dessus concernant la dilution du produit en une solution dosée à 20 %.

Administration intraveineuse, réalisée dans la mesure du possible à l'aide d'une pompe à perfusion :

Dose d'attaque :

- Administrer 4 g par voie intraveineuse sur 5 minutes (20 ml de solution de sulfate de magnésium diluée à 20 %).
- Si les convulsions se poursuivent après 15 minutes, administrer 2 g par voie intraveineuse sur 5 minutes (10 ml de solution de sulfate de magnésium à 20 %).

Dose de maintenance (voie intraveineuse) :

- Administrer 1 g par voie intraveineuse par heure (5 ml de solution de sulfate de magnésium diluée à 20 %). Poursuivre le traitement pendant 24 heures à compter de la naissance ou de la dernière convulsion (prendre repère sur l'événement le plus récent).

Contre-indications

Brachycardie (rythme cardiaque lent) marquée, myasthénie (faiblesse musculaire) et bloc atrio-ventriculaire (anomalie du système de conduction des impulsions cardiaques) ou autre anomalie de la conduction cardiaque et diathèse liée à une infection, caillots (calcium, magnésium et phosphate d'ammonium), anomalie rénale sévère, anurie, déshydratation

L'injection de sulfate de magnésium ne doit pas être administrée en parallèle de barbituriques, narcotiques ou hypnotiques en raison du risque de dépression respiratoire.

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

Ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patientes souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Voir aussi la section « Surdosage » ci-dessous.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

L'effet du magnésium est réduit (antagonisme) lors de l'administration concomitante de sels de calcium par voie intraveineuse. Les myorelaxants de type curare potentialisent l'effet du magnésium sur la plaque motrice. Les diurétiques, les antibiotiques de la famille des aminosides (comme la gentamicine, la tobramycine et l'amphotéricine B), les immunosuppresseurs (tels que la cyclosporine A) et les cytostatiques (comme la cisplatine), ainsi que la digoxine entraînent une augmentation de l'excrétion rénale du magnésium.

Les interactions avec la nifédipine doivent également être prises en compte, car elles peuvent entraîner une hypotension et un blocage neuromusculaire sévères.

Pour plus d'informations, voir aussi la section « Contre-indications » ci-dessus.

Grossesse et allaitement

Aucun risque de malformation n'a été mis en évidence. Toutefois, l'expérience documentée chez l'être humain est limitée en ce qui concerne l'utilisation en début de grossesse. Ainsi, les solutions injectables de sulfate de magnésium ne doivent être administrées en début de grossesse qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Si le magnésium est administré peu avant l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé au cours des 24 à 48 premières heures pour repérer d'éventuels signes de toxicité (dépression neurologique avec dépression respiratoire, faiblesse musculaire, perte des réflexes).

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

La solution de sulfate de magnésium injectable n'a aucune influence sur la capacité à conduire ou utiliser des machines.

Effets indésirables

Les catégories suivantes sont utilisées pour définir les fréquences des effets indésirables :

- Très fréquents ($\geq 1/10$)
- Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rares ($< 1/10\ 000$)
- Inconnus (les données disponibles ne permettent pas de réaliser une estimation)

Très fréquents : flush

Fréquents : nausées ou vomissements, faiblesse musculaire, réflexes tendineux absents ou réduits, dépression respiratoire, réactions au site d'injection (douleur, brûlure, gonflement, inflammation)

Peu fréquents : soif, céphalées, hypotension, palpitations, tachycardie, vertiges, somnolence ou confusion, prurit ou chatouillement

De plus, les symptômes suivants peuvent apparaître : rash, hyperkaliémie, durée de saignement allongée et anomalies de la vision

Surdosage

Symptômes de l'intoxication

L'intoxication au magnésium est peu probable si la fonction rénale est normale et les doses recommandées sont respectées. Néanmoins, en cas d'intoxication, les symptômes suivants peuvent survenir :

Symptômes de l'intoxication au magnésium

CONCENTRATION PLASMATIQUE EN MAGNÉSIMUM (MMOL/L)	SYMPTÔMES ET EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES
> 1,5	Réduction de la tension artérielle, haut-le-cœur, vomissements
> 2,5	Dépression du système nerveux central
> 3,5	Hyporéflexie, modifications de l'ECG
> 5	Début de dépression respiratoire
> 5,5	Coma
> 7	Arrêt cardiaque, paralysie respiratoire

Traitement de l'intoxication

La réduction de la dose ou l'arrêt du traitement entraîne une régression rapide des effets indésirables.

Une injection intraveineuse lente de calcium (10 à 20 ml d'une solution de gluconate de calcium à 10 %) constitue un antidote efficace.

Voir aussi la section « [Grossesse et allaitement](#) » ci-dessus.

Lors d'un traitement par sulfate de magnésium impliquant de fortes doses, vérifier les points suivants :

- Surveiller la fonction cardiovasculaire
- Le réflexe ostéotendineux patellaire (réflexe du ligament du genou) doit être préservé. Une réduction de la dose doit être mise en place si ce réflexe disparaît.
- Le débit respiratoire ne doit pas dépasser 16 respirations par minute.
- Le débit urinaire doit être de 25 ml/h ou 100 ml/4 h. Tout débit inférieur fait courir un risque d'hypermagnésémie (concentration anormalement élevée de magnésium dans le sang).
- Pour prévenir ce risque, préparer des ampoules de gluconate de calcium dosées à 10 %.
- Si l'antidote ne suffit pas et que le pronostic vital est engagé, placer la patiente en soins intensifs.

Ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patientes souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée.

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Les informations de la présente annexe ont pour but d'aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de réaliser une présélection complète de produits à base de sulfate de magnésium injectable. Lors de l'évaluation de l'intégralité de la documentation de la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations spécifiques suivantes concernant le sulfate de magnésium injectable.

Principe actif

Au mois de février 2018, aucun principe actif du sulfate de magnésium n'est présélectionné par l'OMS.

Seul un fabricant du principe actif du sulfate de magnésium a obtenu un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP), confirmant que son produit présente une qualité suffisante pour être utilisé dans un médicament.

Fabricants du principe actif disposant d'un certificat CEP

SUBSTANCE	DÉTENTEUR DU CERTIFICAT	NUMÉRO DE CERTIFICAT	DATE DE MISE SUR LE MARCHÉ	TYPE
Sulfate de magnésium heptahydraté (monographie 44)	Macco Organiques SRO, CZ 792 01 Bruntál (République tchèque)	R0-CEP 2016-148-Rev 00	20/10/2017	Substance chimique

Les autres fabricants du principe actif doivent prouver leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication. Toutefois, le sulfate de magnésium est un principe actif atypique. Le processus et les contrôles de fabrication ne sont généralement pas conçus dans un objectif de conformité aux BPF en matière de principes actifs. Il conviendrait ainsi de disposer d'une spécification claire, d'auditer le site, de contrôler les modifications et de mener des vérifications appropriées sur les produits entrants.

Les spécifications relatives à la substance active de sulfate de magnésium doivent être conformes à la monographie de la pharmacopée (Ph.Int., Ph.Eur./BP ou USP). Elles doivent également comporter des tests/limites supplémentaires pour l'arsenic si celui-ci n'est pas mentionné dans la monographie considérée, ainsi que des tests/limites pour les endotoxines bactériennes. Ces tests supplémentaires peuvent se baser sur une autre monographie de la pharmacopée (Ph.Int., Ph.Eur./BP ou USP).

Excipients

Les excipients du sulfate de magnésium injectable peuvent être l'eau pour préparations injectables ainsi que l'acide sulfurique et/ou l'hydroxyde de sodium pour ajustement du pH. Ces excipients ne posent aucun problème particulier. Aucun excipient susceptible de transmettre l'EST/ESB n'est utilisé.

Processus de fabrication

Le sulfate de magnésium injectable est un produit simple à fabriquer, mais le processus de stérilisation et la stérilité du site de production sont les principaux problèmes de qualité susceptible d'être rencontrés.

Le sulfate de magnésium injectable est fabriqué suivant un processus standard, mené dans des conditions d'asepsie appropriées et comportant les étapes suivantes : préparation de la solution avec ajustement de pH, filtration pré-stérile et stérile, remplissage et scellage des ampoules. En dernier lieu, une stérilisation à la vapeur par autoclavage des ampoules remplies est effectuée. L'espace libre des ampoules doit être remplacé par de l'azote au cours du processus de remplissage afin d'empêcher l'oxydation du principe actif. Il convient de définir des paramètres opérationnels satisfaisants, ainsi que des contrôles intégrés au processus à chaque étape de la fabrication.

Pour la stérilisation sous autoclave, il convient de fournir des informations telles que la plage F_0 , la plage de températures et le temps de séjour maximal pour le produit pharmaceutique fini ainsi que le système de fermeture du contenant. Il n'est pas nécessaire de fournir des justifications détaillées pour des cycles d'autoclavage standard à 121 °C sur une durée de 15 minutes ou plus, mais il convient de le faire pour des cycles à température basse ou élevée sur des durées d'exposition réduites.

Un protocole d'homologation du processus de fabrication pour la validation des trois premiers lots produits à l'échelle industrielle doit être soumis, ainsi que des rapports complets de validation des processus stériles pour trois cycles/séries. Si le fabricant produit déjà des lots à l'échelle industrielle, les données complètes de validation portant sur la production d'au moins trois (3) lots consécutifs fabriqués à cette échelle doivent être fournies.

Conditionnement

Des ampoules en verre neutre de type I doivent être utilisées.

L'adéquation du contenant doit être démontrée, et notamment les caractéristiques suivantes.

Sécurité

- Les matériels doivent respecter les spécifications officinales telles que l'USP<660> et l'USP<1660>. Le lavage et la stérilisation/dépyrogénéation, le cas échéant, doivent être étayés par des données de validation du processus.

Protection

- L'intégrité du contenu en termes de contamination microbienne doit être démontrée par des méthodes microbiennes, de pénétration de colorants, ou par les autres méthodes suivantes :
 - test ponctuel présenté dans le cadre de développement du produit ;
 - tests d'étanchéité de routine effectués dans le cadre de la fabrication du produit.

Compatibilité

- Il est également nécessaire de démontrer que la compatibilité du produit pharmaceutique fini avec les diluants (dextrose injectable 5 % ou chlorure de sodium 0,9 % comme indiqué sur l'étiquette), le cas échéant, est supérieure à la plage de dilution proposée (indiquée sur l'étiquette), pour des contenants spécifiques comme le PVC.

Spécifications en matière de bioéquivalence

Une dispense de démonstration de bioéquivalence peut être demandée, conformément à la série des rapports techniques de l'OMS n° 992, qui indique qu'aucune étude de bioéquivalence n'est nécessaire lorsque le produit pharmaceutique doit être administré de manière parentérale (par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, p. ex.), sous forme de solution aqueuse contenant la même substance active dans une concentration molaire identique à celle du produit de référence et contenant des excipients identiques ou similaires dans des concentrations comparables à celles du produit de référence.

Un produit de référence approprié est le sulfate de magnésium 500 mg/ml (solution pour injection, Fresenius Kabi, États-Unis). La composition du produit proposé doit être identique à celle du produit de référence.

HYDRALAZINE

POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE,
20 MG (HYDROCHLORIDE) DANS UNE AMPOULE
COMPRIMÉS, 25 MG ET 50 MG (HYDROCHLORIDE)

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

L'hydralazine est un vasodilatateur dérivé de l'hydrazine. Élaboré à l'origine comme traitement contre le paludisme, l'hydralazine présente un effet antihypertenseur et est actuellement utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.

L'hydralazine abaisse la tension artérielle par relaxation directe du muscle vasculaire lisse par un mécanisme encore inconnu. Son efficacité est avérée par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse. L'administration parentérale est utile pour le contrôle rapide de l'hypertension sévère. L'hydralazine est utilisée à tous les trimestres de la grossesse et les données n'ont pas montré un quelconque effet tératogène, bien que des cas de thrombocytopénie néonatale et de lupus aient été signalés. Elle a été largement utilisée pour soigner l'hypertension chronique au cours des deuxième et troisième trimestres, mais son utilisation a été remplacée par des agents présentant des profils d'effets indésirables plus favorables. En traitement de l'hypertension aiguë sévère plus tard au cours de la grossesse, l'hydralazine intraveineuse est associée à davantage d'effets indésirables maternels et périnataux. Par conséquent, on admet l'utilisation de l'hydralazine parentérale en deuxième intention.

La liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS recommande d'utiliser l'hydralazine uniquement pour la prise en charge de l'hypertension induite par une grossesse.

Ciba-Geigy Corporation a enregistré le chlorhydrate d'hydralazine (Apresoline®) en 1953 aux États-Unis. Plus récemment, le produit qui appartenait à Novartis a été abandonné aux États-Unis, mais il reste disponible dans quelques pays comme le Royaume-Uni, le Canada et l'Australie.

POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. L'approvisionnement doit être réalisé auprès de sources de confiance, à savoir des fabricants approuvés par un organisme chargé de délivrer les autorisations de mise sur le marché, ou dont la qualité des produits a été démontrée par le passé.
2. Les acheteurs doivent s'intéresser avant tout à la qualité du produit afin de s'assurer de son innocuité pour les patients.
3. Concernant l'hydralazine parentérale, les acheteurs doivent accorder la plus grande attention à la qualité du produit afin de garantir sa stérilité et son innocuité pour les patients.

POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

Caractéristiques du produit

L'hydralazine doit être conforme aux spécifications de qualité détaillées dans la section [Caractéristiques du produit](#) ci-dessous.

Conditionnement et étiquetage

Différentes configurations d'emballage sont disponibles sur le marché. La configuration de l'emballage est importante pour assurer la stabilité du produit pendant sa durée de conservation.

L'annexe du présent document contient des informations supplémentaires concernant le conditionnement et l'étiquetage de l'hydralazine.

Stockage, transport et distribution

La poudre d'hydralazine pour injection et les comprimés sont stables lorsqu'ils sont conservés à une température inférieure à 25 °C. Ils ne nécessitent pas un stockage frigorifique.

Les acheteurs doivent s'assurer auprès des fabricants que les données de stabilité sont compatibles avec la durée de conservation et les conditions de stockage prévues.

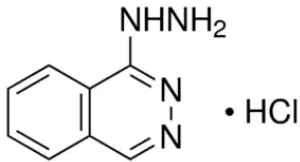
À température ambiante, la durée de conservation standard des comprimés d'hydralazine est de deux à quatre ans, selon le fabricant.

La durée de conservation standard de la poudre d'hydralazine pour injection est de cinq ans lorsqu'elle est conservée à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

Il convient d'accorder la priorité aux formulations ayant fait l'objet d'études de stabilité à long terme réalisées dans les conditions des zones IVa ou IVb (30 °C/HR de 65 %/75 %).

Hydralazine

La section « Stockage, stabilité et dégradation » du présent document contient des informations supplémentaires sur les spécifications relatives au stockage du produit fini.

Nom du médicament	Hydralazine (hydrochloride)
Nom chimique	phthalazine-1-ylhydrazine ; hydrochloride 1-Hydrazinophthalazine monohydrochloride
Structure chimique	C ₈ H ₈ N ₄ ·HCl 
Forme pharmaceutique	Poudre pour solution injectable : 20 mg (hydrochloride) dans une ampoule Comprimés : 25 mg ; 50 mg (hydrochloride)
Composition qualitative et quantitative	Poudre pour solution injectable : <ul style="list-style-type: none"> – Chaque ampoule de 2 ml contient 20 mg de chlorhydrate d'hydralazine. – Liste des excipients classiques¹ : acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH. Comprimés : <ul style="list-style-type: none"> – Chaque comprimé contient 25 ou 50 mg de chlorhydrate d'hydralazine. – Liste des excipients classiques² : dioxyde de silicium, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, povidone, talc, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, saccharose, oxyde de fer jaune, eau, gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520), oxyde de fer rouge (E172) et hydroxyde d'ammonium (E527).
Conditionnement et présentation	Poudre pour solution injectable : ampoule en verre incolore de type I de 2 ml. Le conditionnement secondaire est normalement composé d'un carton approprié qui protège le produit des dommages. Comprimés : flacon en polypropylène fermé par un bouchon en polyéthylène blanc, ou flacon en verre ambré avec bouchon en plastique, ou plaquette thermoformée en PVC/aluminium. Le conditionnement secondaire est normalement composé d'un carton approprié qui protège le produit des dommages.

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une SRA et/ou recommandés par le comité d'experts offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de tels produits, les médicaments issus de sources de confiance, comme des fabricants agréés par les agences des Nations Unies, peuvent être envisagés. Enfin, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué dans le [module II](#).

¹ Sur la base de la formulation d'un produit d'origine, Apresoline®
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/c59f9b08bf4c6d77f6e6df630a4ec6ac415bf4da>

² Sur la base de la formulation d'un produit d'origine, ampoules de 20 mg d'Apresoline®
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6710/smpc>

Produits présélectionnés par l'OMS

L'hydralazine ne fait pas partie du Programme de présélection de l'OMS. Il n'existe donc pas de produits à base d'hydralazine présélectionnés par l'OMS.

Produits approuvés par une autorité stricte de réglementation des médicaments

Tableau H-1. Exemples de poudre pour solution injectable à base d'hydralazine approuvée par un organisme chargé de délivrer les autorisations de mise sur le marché (SRA)

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Apresoline Ampoules 20 mg	MHRA	Amdipharm UK Limited, Royaume-Uni	PL 20072/0230	Ampoule en verre incolore de type I, 2 ml.	5 ans	Stocker le produit dans son conditionnement d'origine afin de le protéger de la lumière. Stocker à moins de 25 °C. Usage unique. Utiliser immédiatement après reconstitution.
Apresoline 20 mg Poudre pour solution injectable	TGA	Amdipharm Mercury Australia Pty Ltd, Australie	AUST R 43190	Ampoules en verre	5 ans	Stocker à moins de 25 °C. Conserver à l'abri de la lumière.

Hydralazine

Tableau H-2. Exemples de comprimé approuvé par un organisme chargé de délivrer les autorisations de mise sur le marché (SRA)

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Apresoline Comprimés 25 mg	MHRA	Amdipharm UK Limited, Royaume-Uni	PL 20072/0026	Securitainers®*	4 ans	Protéger de l'humidité et de la chaleur. Stocker à moins de 30 °C.
Hydralazine 50 mg Comprimés pelliculés	MHRA	Generics [UK] Limited t/a Mylan	PL 4569/0051	Flacon en polypropylène fermé par un bouchon en polyéthylène blanc avec remplissage optionnel en polyéthylène, ou flacon en verre ambré avec bouchon en plastique, ou plaquette thermoformée en PVC/aluminium.	3 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C. Stocker dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.
Hydralazine 25 mg Comprimés pelliculés	MHRA	Generics [UK] Limited t/a Mylan	PL 04569/0050	Flacon en polypropylène fermé par un bouchon en polyéthylène blanc avec remplissage optionnel en polyéthylène, ou flacon en verre ambré avec bouchon en plastique, ou plaquette thermoformée en PVC/aluminium.	3 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C. Stocker dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.

Hydralazine

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Hydralazine 50 mg Comprimés sous blister	MHRA	Accord-UK Ltd	PL 00142/0500	Récipients rigides en polypropylène moulé par injection et couvercles en polyéthylène à pression ou blisters en PVC/aluminium.	3 ans	Récipients en polypropylène : Ne pas stocker à plus de 25 °C. Stocker dans l'emballage d'origine. Blisters : Ne pas stocker à plus de 25 °C. Conserver le récipient dans l'emballage extérieur.
Hydralazine 25 mg Comprimés sous blister	MHRA	Accord-UK Ltd	PL 00142/0499	Récipients rigides en polypropylène moulé par injection et couvercles en polyéthylène à pression ou blisters en PVC/aluminium.	3 ans	Récipients en polypropylène : Ne pas stocker à plus de 25 °C. Stocker dans l'emballage d'origine. Blisters : Ne pas stocker à plus de 25 °C. Conserver le récipient dans l'emballage extérieur.
Hydralazine 50 mg Comprimés	MHRA	Morningside Healthcare Ltd	PL 20117/0259	Film de formage à froid Alu/Alu avec feuille de couverture en aluminium	2 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C
Hydralazine 25 mg Comprimés	MHRA	Morningside Healthcare Ltd	PL 20117/0258	Film de formage à froid Alu/Alu avec feuille de couverture en aluminium	2 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C

Hydralazine

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Mint-Hydralazine Comprimés 50 mg	Santé Canada	Mint Pharmaceuticals INC	DIN 02468794	Flacon	Non spécifié	Stocker à température ambiante (15-30 °C). Conserver dans un emballage étanche et protéger de la lumière.
Mint-Hydralazine Comprimés 25 mg	Santé Canada	Mint Pharmaceuticals INC	DIN 02468786	Flacon	Non spécifié	Stocker à température ambiante (15-30 °C). Conserver dans un emballage étanche et protéger de la lumière.
Jamp-Hydralazine Comprimés 50 mg	Santé Canada	Jamp Pharma Corporation	DIN 02457881	Flacon	Non spécifié	Stocker à température ambiante (15-30 °C). Conserver dans un emballage étanche et protéger de la lumière.
Jamp-Hydralazine Comprimés 25 mg	Santé Canada	Jamp Pharma Corporation	DI 0N2457873	Flacon	Non spécifié	Stocker à température ambiante (15-30 °C). Conserver dans un emballage étanche et protéger de la lumière.
ASN-Hydralazine Comprimés 50 mg	Santé Canada	Ascend Laboratories LTD	DIN 02493667	Flacon	Non spécifié	Stocker à température ambiante (15-30 °C).
ASN-Hydralazine Comprimés 25 mg	Santé Canada	Ascend Laboratories LTD	DIN 02493659	Flacon	Non spécifié	Stocker à température ambiante (15-30 °C).

Hydralazine

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Apo-Hydralazine Comprimés 50 mg	Santé Canada	Apotex INC	DIN 00441635	Flacon	Non spécifié	Stocker à température ambiante (15-30 °C).
Apo-Hydralazine Comprimés 25 mg	Santé Canada	Apotex INC	DIN 00441627	Flacon	Non spécifié	Stocker à température ambiante (15-30 °C).
Alphapress 50 Chlorhydrate d'hydralazine 50 mg Comprimé Flacon	TGA	Alphapharm Pty Ltd - Mylan	AUST R 60380	Flacon (PEHD)	3 ans	Stocker à moins de 25 °C. Conserver à l'abri de la lumière.
Alphapress 25 Chlorhydrate d'hydralazine 25 mg Comprimé Flacon	TGA	Alphapharm Pty Ltd – Mylan	AUST R 17575	Flacon (PEHD)	3 ans	Stocker à moins de 25 °C. Conserver à l'abri de la lumière.
Chlorhydrate d'hydralazine 25 mg 50 mg	US-FDA	ScieGen Pharmaceuticals, Inc.	ANDA # 205236	Flacon	Non spécifié	Stocker entre 20 et 25 °C ; des écarts temporaires compris entre 15 et 30 °C sont autorisés. [cf. USP, Température ambiante contrôlée].
Chlorhydrate d'hydralazine 25 mg 50 mg	US-FDA	Cadila Pharms LTD	ANDA # 203845	Flacon	Non spécifié	Stocker entre 20 et 25 °C. [cf. USP, Température ambiante contrôlée].

* Remarque : Securitainer® est un conteneur de sécurité utilisé comme récipient individuel de transport de flacons en verre et/ou comme emballage de matériaux et substances sensibles à l'humidité.

Il est à noter que la liste ci-dessus des produits approuvés par une SRA n'est pas exhaustive. Elle est susceptible d'être modifiée au cours du temps. Lorsqu'un fabricant affirme qu'un produit est approuvé par une SRA, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l'autorisation de mise sur le marché émise par la SRA de référence
- Informations sur le produit approuvé (résumé des caractéristiques du produit, notice d'information du patient, étiquetage par la SRA de référence, p. ex.)
- Déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment mais sans s'y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l'emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par la SRA de référence
- Échantillon du produit

L'acheteur peut vérifier les informations fournies sur les sites Web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- MHRA (Royaume-Uni) : <https://products.mhra.gov.uk/>
- Autorités réglementaires de l'Union européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en
- Swissmedic : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/preparations/medicaments-a-usage-humain-et-veterinaire.html>
- Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

Produits connexes

L'hydralazine est également commercialisé avec les formulations suivantes :

- Gélule 25 mg
- Comprimés 10 mg ; 100 mg
- Solution injectable, sous la dénomination Hydrochloride : 20 mg/ml

Il est important de noter que dans sa liste modèle de médicaments essentiels, l'OMS recommande la poudre d'hydralazine pour injection 20 mg (chlorhydrate) en ampoule, les comprimés d'hydralazine 50 mg (chlorhydrate) ou 25 mg (chlorhydrate) le traitement de l'hypertension gestationnelle. L'agence d'approvisionnement doit s'efforcer d'acquiescer ces présentations conformément aux listes modèles de médicaments essentiels de l'OMS.

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



Poudre pour solution injectable :

- La poudre d'hydralazine pour injection est stable à température ambiante et ne nécessite pas un stockage frigorifique.
- Durée de conservation : 5 ans. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.
- Conditions de stockage : stocker à moins de 25 °C. Conserver à l'abri de la lumière.

Comprimés :

- Les comprimés d'hydralazine sont stables à température ambiante et ne nécessitent pas de stockage frigorifique.
- Durée de conservation : 2 à 4 ans. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.
- Conditions de stockage : ne pas stocker à plus de 25 °C. Protéger de la lumière.

La durée de conservation et les conditions de stockage de chaque produit approuvé par une autorité de réglementation figurent dans les tableaux H-1 et H-2.

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Le produit doit répondre aux caractéristiques d'une pharmacopée (pharmacopée américaine ou britannique, par exemple), en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'agence d'approvisionnement ou d'un organisme équivalent.

Tableau H-3. Caractéristiques de la pharmacopée britannique applicables à une solution injectable à base d'hydralazine

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification (a) IR	Le spectre d'absorption infrarouge concorde avec le spectre de référence du chlorhydrate d'hydralazine.	Annexe II A
(b) Absorption UV	L'absorption de la lumière dans la plage de 230 à 350 nm d'une solution dosée à 0,002 % présente quatre maxima : 240, 260, 305 et 315 nm.	Annexe II B
(c) Chloride	Génère les réactions caractéristiques des chlorides	Annexe VI
Acidité	pH d'une solution dosée à 2 %, 3,5 à 4,2	Annexe V L
Clarté de la solution	Une solution dosée à 2,0 % n'est pas plus opalescente que la suspension de référence II.	Annexe IV A
Couleur de la solution	Une solution dosée à 2,0 % en acide chlorhydrique 0,01 M n'est pas plus intensément colorée que la solution de référence GY6.	Annexe IV B, Méthode II.
Hydrazine	Tout point du chromatogramme obtenu avec la solution (1) n'est pas plus concentré que tout point du chromatogramme obtenu avec la solution (2).	Chromatographie en couche mince, Annexe III A
Uniformité de teneur	Les contenants scellés contenant chacun 20 mg ou moins de chlorhydrate d'hydralazine sont conformes aux exigences énoncées sous Préparations parentérales, poudres pour injections ou perfusions.	Annexe II B

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Dosage	98 à 114 % de la quantité indiquée.	Annexe XII C I
Endotoxine	Conforme	Annexe XIV C
Particules	Conforme	Annexe XIII A
Stérile	Stérile	Annexe XVI A

Tableau H-4. Caractéristiques de la pharmacopée américaine applicables au chlorhydrate d'hydralazine pour injection

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification (IR)	Le spectre d'absorption IR d'une dispersion de bromure de potassium du résidu ainsi obtenu ne présente des maxima qu'aux mêmes longueurs d'onde que celles du chlorhydrate d'hydralazine USP RS traité et préparé de manière similaire.	USP (197 M)
Dosage	95 à 105 %	Titration, conformément à la monographie USP du chlorhydrate d'hydralazine pour injection
pH	3,4 à 4,4	USP (79 I)
Endotoxine	Ne dépassant pas 1,45 unité USP/mg d'endotoxine	USP (85)
Particules dans les injections	Répond aux exigences pour les injections de faible volume	USP (788)
Stérilité	Doit être stérile	USP (71)

Remarque : les caractéristiques USP décrites dans le tableau H-4 font référence à la solution de chlorhydrate d'hydralazine. Lors de l'application sur la poudre de chlorhydrate d'hydralazine pour injection, le produit doit être reconstitué dans de l'eau pour injection avant le test.

En plus des tests mentionnés dans la monographie du produit, les tests suivants doivent être pris en compte pour la poudre parentérale à reconstituer :

- Uniformité de teneur.
- Teneur en eau : la perte au séchage est généralement considérée comme suffisante pour les produits parentéraux si l'effet de l'humidité absorbée par rapport à l'eau d'hydratation a été correctement caractérisé lors du développement. Dans certains cas, une procédure plus spécifique (par exemple, titrage Karl Fischer) peut être préférable.
- Temps de reconstitution : tel que défini dans l'ICH Q6A, les critères d'acceptation pour le temps de reconstitution doivent être fournis pour tous les produits parentéraux qui nécessitent une reconstitution. Cet attribut peut être exclu de la caractéristique pour les produits à dissolution rapide.

Tableau H-5. Caractéristiques de la pharmacopée américaine applicables aux comprimés de chlorhydrate d'hydralazine

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification (a) Spectroscopie infrarouge	Répond aux exigences	USP (197 K)
b) CLHP	Le temps de rétention du pic principal de la solution testée correspond à celui de la solution de référence, obtenue dans le dosage.	HPLC, USP (621)
Dosage	90 à 110 %	HPLC, USP (621)
Dissolution	Au moins 75 % (Q) de la quantité de chlorhydrate d'hydralazine indiquée sur l'étiquette est dissoute.	USP (711)
Uniformité des unités de dosage	Répond aux exigences	USP (905)
Impuretés organiques	Tout produit issu de la dégradation 0,20 % maximum Impuretés totales : 1,5 % maximum	HPLC, USP (621)

Tableau H-6. Caractéristiques de la pharmacopée britannique applicables aux comprimés d'hydralazine

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification (a) IR	Le spectre d'absorption infrarouge du résidu, Annexe II A, concorde avec le spectre de référence du chlorhydrate de l'hydralazine.	Annexe II A
(b) Absorption UV	L'absorption de la lumière dans la plage de 230 à 350 nm présente quatre maxima : 240, 260, 305 et 315 nm.	Annexe II B
(c) Test chimique	Un précipité orange est produit.	Conformément à la monographie BP des comprimés d'hydralazine
Hydrazine	Tout point du chromatogramme obtenu avec la solution (1) n'est pas plus concentré que tout point du chromatogramme obtenu avec la solution (2).	Chromatographie en couche mince, Annexe III A
Dosage	95 à 105 % de la quantité indiquée.	Titrage conformément à la monographie BP des comprimés d'hydralazine
Dissolution	Répond aux exigences **	Annexe XII B
Uniformité des unités de dosage	Répond aux exigences	Annexe XII C

**Remarque : le comprimé d'hydralazine doit être conforme aux exigences du chapitre général sur les « comprimés » qui indique que le test de dissolution est une exigence. Si le fabricant affirme que l'hydralazine est BSC de classe III, la caractéristique de dissolution doit être spécifiée comme Q = 80 % en 15 minutes.

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

L'hydralazine est indiquée dans la prise en charge aiguë de l'hypertension sévère induite par la grossesse uniquement.

Son utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle n'est pas recommandée compte tenu de la preuve d'une plus grande efficacité et de l'innocuité d'autres médicaments.

Une injection est administrée pour faire baisser la tension artérielle principalement chez les femmes enceintes souffrant de prééclampsie sévère et d'éclampsie lors de crises hypertensives. Le comprimé oral de chlorhydrate d'hydralazine est administré aux patients nécessitant une prise en charge à long terme de leur hypertension après qu'une telle crise se soit atténuée.

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

Solution injectable

Initialement, 5 à 10 mg en injection intraveineuse lente, pour éviter des baisses brutales de la pression artérielle avec une réduction critique de la perfusion cérébrale ou utéro-placentaire. Si nécessaire, une injection répétée peut être administrée après un intervalle de 20 à 30 minutes, pendant lequel la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées. Une réponse satisfaisante peut être définie comme une diminution de la pression artérielle diastolique à 90/100 mmHg. Le contenu de l'ampoule doit être reconstitué par dissolution dans 1 ml d'eau pour préparations injectables BP. Celui-ci doit ensuite être dilué avec 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium BP 0,9 % et administré par injection intraveineuse lente. L'injection doit être administrée immédiatement et tout reliquat doit être éliminé. L'hydralazine peut également être administrée par perfusion intraveineuse continue, en commençant par un débit de 200 à 300 µg/min. Les débits de maintenance doivent être déterminés individuellement et sont généralement compris entre 50 et 150 µg/min. Le produit reconstitué comme pour l'injection intraveineuse directe peut être ajouté via le flacon de perfusion à 500 ml de chlorure de sodium injectable BP 0,9 % et administré par perfusion continue. L'ajout doit être réalisé immédiatement avant l'administration et le mélange ne doit pas être conservé. L'hydralazine pour perfusion peut également être utilisée avec une solution de sorbitol à 5 % ou des solutions de perfusion inorganiques isotoniques telles que la solution de Ringer.

Comprimés

La posologie initiale est de 25 mg deux fois par jour. La dose peut être augmentée progressivement jusqu'à 200 mg par jour. Le statut d'acétylateur du patient doit être vérifié avant d'augmenter la dose quotidienne au-delà de 100 mg.

Contre-indications

L'hydralazine est contre-indiquée chez les patients qui souffrent des affections suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients du produit ;
- Hypersensibilité à l'hydralazine ou à la dihydralazine ou à l'un de leurs excipients ;
- Lupus érythémateux disséminé idiopathique et autres maladies apparentées ;
- Insuffisance cardiaque à haut débit (p. ex. thyrotoxicose) ;
- Insuffisance myocardique due à une obstruction mécanique (par exemple, en présence d'une sténose aortique ou mitrale ou d'une péricardite constrictive) ;
- Insuffisance ventriculaire droite isolée due à une hypertension pulmonaire (cœur pulmonaire) ;
- Anévrisme aortique disséquant ;
- Porphyrisme.

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

Avertissements

L'état « hyperdynamique » global de la circulation induit par l'hydralazine peut accentuer certaines conditions cliniques. La stimulation myocardique peut provoquer ou aggraver une angine de poitrine. L'hydralazine ne doit donc être administrée aux patients chez qui une maladie coronarienne est suspectée ou confirmée qu'à titre de bêta-bloquant ou en association avec d'autres substances sympatholytiques appropriées. Les bêta-bloquants doivent être administrés quelques jours avant le début du traitement par hydralazine.

Les patients qui ont fait un infarctus du myocarde ne doivent pas recevoir d'hydralazine tant qu'une phase de stabilisation post-infarctus n'a pas été atteinte.

Un traitement prolongé par l'hydralazine (généralement, plus de 6 mois) peut provoquer un syndrome de type lupus érythémateux disséminé (LED), en particulier à des doses supérieures à 100 mg par jour. Les premiers symptômes sont généralement similaires à ceux de la polyarthrite rhumatoïde (arthralgies, parfois associées à de la fièvre, une anémie, une leucopénie, une thrombocytopénie et une éruption cutanée) et sont réversibles après l'arrêt du médicament. Dans sa forme la plus sévère, il ressemble au LED aigu (manifestations similaires à la forme la plus bénigne plus pleurésie, épanchement pleural et péricardite), et dans de rares cas, une atteinte rénale et oculaire a été signalée. Une détection précoce et un diagnostic rapide avec un traitement approprié (c'est-à-dire l'arrêt du traitement et éventuellement un traitement à long terme à base de corticostéroïdes peuvent être nécessaires pour inverser ces changements) sont de la plus haute importance dans cette maladie potentiellement mortelle pour prévenir des complications plus graves, qui peuvent parfois être mortelles.

Étant donné que l'incidence de telles réactions croît à mesure que la dose et la durée du traitement augmentent et que celles-ci sont plus fréquentes chez les acétylateurs lents, il est recommandé d'utiliser la dose efficace la plus faible pour le traitement d'entretien. Si 100 mg par jour ne provoquent pas d'effet clinique adéquat, le statut d'acétylateur du patient doit être évalué. Les acétylateurs lents et les femmes présentant un risque accru de développer un syndrome de type LED, tout doit être fait pour maintenir la posologie en-deçà de 100 mg par jour et les signes et symptômes évocateurs de ce syndrome doivent être surveillés de

près. Si de tels symptômes se développent, le médicament doit être progressivement arrêté. Les acétyleurs rapides répondant souvent de manière inadéquate, même à des doses de 100 mg par jour, la posologie peut être augmentée avec seulement un risque légèrement accru de voir apparaître un syndrome de type LED.

En cas de traitement long par hydralazine, il est conseillé d'identifier les anticorps antinucléaires et d'effectuer des analyses d'urine tous les six mois environ. La microhématurie ou la protéinurie, en particulier associée à des titres positifs d'anticorps antinucléaires, peuvent être les premiers signes évocateurs d'une glomérulonéphrite à complexes immuns associée au syndrome de type LED. Si des signes cliniques ou des symptômes manifestes se développent, le médicament doit être arrêté immédiatement.

Des éruptions cutanées, des réactions fébriles et des modifications de la formule sanguine surviennent rarement et, dans ces cas, le médicament doit être arrêté. Une névrite périphérique sous forme de paresthésie a été signalée et peut répondre à l'administration de pyridoxine ou à l'arrêt du médicament.

À des concentrations (cyto-)toxiques élevées, l'hydralazine induit des mutations génétiques dans des organismes unicellulaires et dans des cellules de mammifères in vitro. Aucun effet mutagène sans équivoque n'a été détecté in vivo dans un grand nombre de systèmes de test.

L'hydralazine dans les études de cancérogénicité à vie a provoqué, vers la fin des expériences, des augmentations faibles mais statistiquement significatives des tumeurs pulmonaires chez la souris et des tumeurs hépatiques et testiculaires chez le rat. Ces tumeurs surviennent également spontanément avec une fréquence assez élevée chez les rongeurs plus âgés.

Compte tenu de ces animaux et des résultats toxicologiques in vitro, l'hydralazine à des doses thérapeutiques ne semble pas présenter de risque qui nécessiterait une limitation de son administration. De nombreuses années d'expérience clinique ne permettent pas de suggérer que le cancer humain puisse être associé à l'utilisation d'hydralazine.

Précautions

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale (clairance de la créatine < 30 ml/min ou concentrations sériques de créatinine > 2,5 mg/100 ml ou 221 µmol/l) et chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, la posologie ou l'intervalle entre les doses doit être ajusté en fonction de la réponse clinique, pour éviter l'accumulation de la substance active « apparente ».

L'hydralazine doit être administrée avec précaution chez les patients atteints d'une maladie coronarienne (car elle peut augmenter l'angine de poitrine) ou cérébrovasculaire.

Lors d'une intervention chirurgicale, les patients traités par hydralazine peuvent présenter une chute de la pression artérielle. Auquel cas, il ne faut pas utiliser d'adrénaline pour corriger l'hypotension, car elle renforce les effets d'accélération cardiaque de l'hydralazine.

Lors de la mise en place d'un traitement en cas d'insuffisance cardiaque, des précautions particulières doivent être prises et le patient doit être surveillé afin de détecter de manière précoce une hypotension orthostatique ou une tachycardie. Lorsque l'arrêt du traitement est nécessaire en cas d'insuffisance cardiaque, l'hydralazine doit être arrêtée progressivement (sauf dans des situations graves telles qu'un syndrome de type LED ou des dyscrasies sanguines) pour éviter l'accélération et/ou l'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

Potentialisation des effets : traitement concomitant avec d'autres antihypertenseurs (vasodilatateurs, antagonistes calciques, inhibiteurs de l'ECA, diurétiques), anesthésiques, antidépresseurs tricycliques, tranquillisants majeurs, nitrates ou médicaments ayant une action dépressive centrale (dont l'alcool).

L'administration d'hydralazine peu avant ou après le diazoxide peut entraîner une hypotension marquée.

Les inhibiteurs de la MAO doivent être administrés avec prudence chez les patients recevant de l'hydralazine.

L'administration concomitante d'hydralazine et de bêta-bloquants subissant un effet de premier passage hépatique important (par exemple, le propranolol) peut augmenter leur biodisponibilité. Il peut être nécessaire de modifier la posologie de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec l'hydralazine.

Il est possible que l'effet hypotenseur de l'hydralazine soit antagonisé lorsqu'elle est utilisée en concomitance avec des œstrogènes ou un contraceptif oral combiné, des corticostéroïdes, de la carbénoxolone ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens, en particulier l'indométacine.

Grossesse et allaitement

Grossesse

L'administration d'hydralazine pendant la grossesse, avant le troisième trimestre, doit être évitée, mais le médicament peut être utilisé plus tard au cours de la grossesse s'il n'y a pas d'alternative plus sûre ou lorsque la maladie elle-même comporte des risques graves pour la mère ou l'enfant (pré-éclampsie ou éclampsie, par exemple).

L'hydralazine traverse facilement le placenta avec des concentrations sériques chez le fœtus égales ou supérieures à celles de la mère. Aucun effet indésirable grave chez la femme enceinte n'a été signalé lors de l'utilisation d'hydralazine au cours du troisième trimestre. Une thrombocytopénie, une leucopénie, des saignements pétéchiaux et des hématomes ont été signalés chez des nouveau-nés dont la mère avait pris de l'hydralazine. Toutefois, ces symptômes se sont résolus spontanément en une à trois semaines.

Allaitement

L'hydralazine passe dans le lait maternel mais à ce jour aucun rapport n'a démontré d'éventuels effets indésirables chez le nourrisson. Les mères pour lesquelles l'administration d'hydralazine est inévitable peuvent allaiter à condition que le nourrisson soit observé afin de détecter d'éventuels effets indésirables.

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

L'hydralazine peut altérer les réactions du patient notamment en début de traitement. Ce risque doit être signalé aux patients qui conduisent ou utilisent des machines.

Effets indésirables

Certains des effets indésirables énoncés ci-dessous (tachycardie, palpitations, symptômes angineux, bouffées vasomotrices, céphalées, étourdissements, congestion nasale, troubles gastro-intestinaux, etc.) sont fréquemment observés en début de traitement, surtout si la posologie est augmentée rapidement. Ces effets disparaissent généralement au cours du traitement.

Les estimations de fréquence suivantes sont utilisées : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; cas isolés ($< 0,001\%$).

- **Système cardiovasculaire :**
 - Très fréquent : tachycardie, palpitations.
 - Fréquent : bouffées vasomotrices, hypotension, symptômes angineux.
 - Rare : œdème, insuffisance cardiaque.
 - Cas isolés : réponses pressives paradoxales.
- **Système nerveux central et périphérique :**
 - Très fréquent : céphalées.
 - Rare : vertiges.
 - Cas isolés : névrite périphérique, polynévrite, paresthésie (ces effets indésirables peuvent être inversés par l'administration de pyridoxine).
- **Système musculo-squelettique :**
 - Fréquent : arthralgie, gonflement des articulations, myalgie, syndrome de type LED (pouvant entraîner la mort)
- **Peau et phanères :**
 - Rare : érythèmes.
- **Système urogénital :**
 - Rare : protéinurie, augmentation de la créatinine plasmatique, hématurie parfois associée à une glomérulonéphrite.
 - Cas isolés : insuffisance rénale aiguë, rétention urinaire.
- **Tube digestif :**
 - Fréquent : troubles gastro-intestinaux, diarrhée, nausées, vomissements.
 - Rare : ictère, hypertrophie du foie, fonction hépatique anormale parfois associée à une hépatite.
 - Cas isolés : iléus paralytique.
- **Affections hépatobiliaires :**
 - Rare : ictère, hépatomégalie, fonction hépatique anormale parfois associée à une hépatite.
- **Sang :**
 - Rare : anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie avec ou sans purpura.
 - Cas isolés : anémie hémolytique, leucocytose, lymphadénopathie, pancytopénie, splénomégalie, agranulocytose.
- **Réactions psychiatriques :**
 - Rare : agitation, anorexie, anxiété.
 - Cas isolés : dépression, hallucinations.
- **Organes sensoriels :**
 - Rare : larmoiement accru, conjonctivite, congestion nasale.
- **Réactions d'hypersensibilité :**
 - Fréquent : Syndrome de type LED pouvant entraîner la mort.

- Rare : réactions d'hypersensibilité telles que prurit, urticaire, vascularite, éosinophilie, hépatite.
- Voies respiratoires :
 - Fréquent : congestion nasale.
 - Rare : dyspnée, douleur pleurale.
- Divers :
 - Rare : fièvre, perte de poids, malaise, larmoiement accru, conjonctivite.
 - Cas isolés : exophtalmie.

Surdosage

Symptômes

Les symptômes comprennent l'hypotension, la tachycardie, les maux de tête et les bouffées vasomotrices généralisées. Les complications peuvent inclure une ischémie myocardique et un infarctus du myocarde ultérieur, des arythmies cardiaques, un choc profond et un coma.

Traitement

Il est essentiel de soutenir les fonctions cardiovasculaires. Des mesures de soutien, y compris l'administration de fluides intraveineux, sont également préconisées. En cas d'hypotension, il convient d'essayer d'augmenter la tension artérielle sans augmenter la tachycardie. Lorsqu'un vasopresseur est utilisé, il faut choisir celui qui est le moins susceptible de déclencher ou d'aggraver une arythmie cardiaque. La tachycardie répond aux bêta-bloquants. La digitalisation peut être nécessaire. L'état hydrique et électrolytique ainsi que la fonction rénale doivent être surveillés. L'adrénaline doit donc être évitée.

Si un surdosage survient après l'administration de comprimés, un lavage gastrique doit être réalisé dès que possible, en prenant les précautions adéquates contre l'aspiration et pour la protection des voies respiratoires. Une suspension de charbon actif peut être instillée si les conditions le permettent. Il peut être nécessaire d'omettre ou de réaliser ces procédures après stabilisation de l'état cardiovasculaire, car elles peuvent déclencher une arythmie cardiaque ou accroître l'état de choc.

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Les informations de la présente annexe visent à aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de réaliser une présélection complète de produits à base de chlorhexidine. Lors de l'évaluation de la documentation sur la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations suivantes concernant les comprimés et la poudre pour solution injectable à base d'hydralazine.

Principe actif

L'hydralazine ne fait pas partie du Programme de présélection de l'OMS. Il n'existe donc aucun principe actif présélectionné par l'OMS pour l'hydralazine.

Cinq fabricants du principe actif de l'hydralazine ont obtenu un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP), confirmant qu'il présente une qualité suffisante pour être utilisé dans un médicament.

Tableau H-7. Fabricants du principe actif (hydralazine) disposant d'un certificat CEP

SUBSTANCE	DÉTENTEUR DU CERTIFICAT	NUMÉRO DE CERTIFICAT	DATE DE MISE SUR LE MARCHÉ	TYPE
Chlorhydrate d'hydralazine (monographie 829)	Macleods Pharmaceuticals Limited Mumbai, IN	R0-CEP 2016-180-Rev 00	16/03/2018	Substance chimique
Chlorhydrate d'hydralazine (monographie 829)	Archimica S.P.A Lodi, IT	R0-CEP 2015-161-Rev 01	29/10/2020	Substance chimique
Chlorhydrate d'hydralazine (monographie 829)	Solara Active Pharma Sciences Limited Chennai, IN	R1-CEP 2013-191-Rev 01	02/03/2021	Substance chimique
Chlorhydrate d'hydralazine (monographie 829)	Sumitomo Chemical Company Limited Osaka, JP	R0-CEP 2018-170-Rev 02	21/03/2022	Substance chimique
Chlorhydrate d'hydralazine (monographie 829)	Hetero Labs Limited Hyderabad, IN	R0-CEP 2018-287-Rev 01	24/05/2022	Substance chimique

Les autres fabricants du principe actif de l'hydralazine doivent prouver leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication et fournir la documentation concernant la qualité de leur principe actif conformément aux directives de l'OMS¹.

Le principe actif de l'hydralazine doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée, par exemple la pharmacopée internationale, la pharmacopée européenne ou la pharmacopée américaine, en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement, ou d'un organisme équivalent.

Le principe actif de l'hydralazine est thermolabile et sensible à l'humidité. Par conséquent, la gestion de la température et de l'humidité et la manière d'empêcher la dégradation prédictive du principe actif tout au long des chaînes de fabrication sont importantes et doivent prendre en compte les facteurs suivants :

- Enregistrement de la température pendant le transport du principe actif.
- Réception et pesée des produits (climatisation, régulation de la température et hygrométrie de la zone de stockage).
- Vérification des conditions de scellage du sachet après ouverture.

Excipients

Les excipients doivent être conformes aux monographies des pharmacopées.

Certains articles suggèrent une incompatibilité potentielle de l'hydralazine avec les sucres (par exemple, saccharose, dextrose, aldose, sucre cétose, lactose, fructose et maltose) pouvant entraîner la présence d'osazones. Le produit de référence Apresoline® contient du saccharose. Alexander et al.² ont découvert que le saccharose non hydrolysé ne semble pas avoir d'interaction significative avec l'hydralazine. Par conséquent, si le saccharose est considéré comme faisant partie de la formulation, sa qualité technique doit être précisée et sa stabilité avec le principe actif doit être soigneusement évaluée. S'il est inclus dans la formulation, il est recommandé que la quantité de saccharose soit la même que celle présente dans le produit de référence.

L'hydralazine réagit avec les ions métalliques (ions métalliques chélatés). L'hydralazine s'oxyde rapidement en présence d'oxygène et d'ions métalliques tels que Cu⁺², Fe⁺² et Fe⁺³ au contact d'intermédiaires radicalaires.

Le chlorhydrate d'hydralazine subit également une décomposition dépendante du pH. Ces réactions provoquent souvent une décoloration des compositions d'hydralazine. L'hydrolyse a lieu par attaque de l'eau sur les formes dicationique et cationique du médicament. Une dégradation supplémentaire peut se produire lors d'une attaque hydroxyle sur les formes cationique et neutre du médicament. Le médicament n'est pas sujet à l'attaque des tampons acétate et carbonate, mais sa décomposition est catalysée par le système tampon phosphate. Le profil de pH indique que l'hydralazine a une stabilité maximale à un pH d'environ 3,5.

¹ Organisation mondiale de la Santé. 2012. « Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part. » Annexe 4 du Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 46^e rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 970. Genève : OMS.

² Alexander, K. S., Pudipeddi, M., Parker G. A. 1993. « Stability of hydralazine hydrochloride syrup compounded from tablets. » *Am. J. Hosp. Pharm.* 50(4) : 683-6. Erratum dans : *Am. J. Hosp. Pharm.* 1993 ; 50(10) : 2057. PMID : 8470684.

Le chlorhydrate d'hydralazine n'est pas compatible avec l'édétate de sodium et le bisulfite de sodium. Les études disponibles indiquent que la solution jaunit immédiatement au contact. À une semaine, la perte de médicament était de 29 % et 80 % respectivement en présence d'édétate de sodium et de bisulfite de sodium.

Ces facteurs doivent être pris en compte lors du choix de la formulation.

Lorsque des colorants sont inclus dans la formulation, le type et la quantité utilisés doivent être conformes aux réglementations du pays de vente. Selon les autorités, les restrictions peuvent être différentes. Par exemple, certains colorants, tels que FD&C Yellow No. 6, inclus dans les produits approuvés par la FDA, peuvent nécessiter une réduction de leur quantité lorsqu'ils sont enregistrés en Europe en raison de problèmes de toxicologie.³

Processus de fabrication

Poudre pour solution injectable

Le chlorhydrate d'hydralazine peut être sensible à une exposition prolongée à des températures élevées, à l'humidité et à la lumière. Les conditions environnementales pendant la fabrication doivent donc être définies en tenant compte de ces risques.

Il doit être fabriqué dans des conditions d'asepsie appropriées, comportant les étapes suivantes : préparation de la solution avec ajustement du pH, filtration pré-stérile et stérile, remplissage et scellage des ampoules/flacons et lyophilisation. Le remplacement de l'espace libre des ampoules par du nitrogène est recommandé pour empêcher l'oxydation du principe actif.⁴ Il convient de définir des paramètres opérationnels satisfaisants, ainsi que des contrôles intégrés au processus à chaque étape de la fabrication.

Les filtres utilisés en filtration stérile doivent être validés par rapport aux éléments suivants : dimension des pores, compatibilité avec le produit, absence de substances extractibles et absence d'adsorption du principe actif ou de l'un des composants.

Le remplissage des unités qui doivent être lyophilisées doit être soigneusement contrôlé car le bouchon est placé sur le dessus du flacon (partiellement bouché) avant d'être placé dans le lyophilisateur. En conséquence, le produit est potentiellement sujet à contamination jusqu'à ce qu'il soit réellement scellé. La validation des opérations de remplissage et de manipulation des flacons pleins doit inclure le remplissage de milieu et l'échantillonnage des surfaces critiques et de l'air pendant le remplissage actif, le transport et le chargement du lyophilisateur (conditions dynamiques).

La lyophilisation est un processus complexe qui nécessite un développement minutieux et un support de validation. Les paramètres clés à observer sont : la température ambiante, la température du produit, la pression de la chambre, les temps de séchage secondaire, etc. Ces paramètres doivent être indiqués dans les protocoles et conformes aux exigences de validation des processus. Il peut arriver que ces paramètres de processus changent de temps

³ Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), 2009. « Scientific Opinion on the re-evaluation of Sunset Yellow FCF (E 110) as a food additive. » Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/1330>

⁴ Salma Imad, Shazia Nisar, Zahida T. Maqsood. 2010. « A study of redox properties of hydralazine hydrochloride, an antihypertensive drug. » Journal of Saudi Chemical Society 14(3) : 241-245. PMID : 8470684 ; DOI : 10.1016 / j.jsc.2010.02.003. Consultable (en anglais) à l'adresse : https://www.researchgate.net/publication/250780142_A_study_of_redox_properties_of_hydralazine_hydrochloride_an_antihypertensive_drug

à autre en fonction de la dynamique du processus, ce qui nécessite une vérification régulière. La stérilisation du lyophilisateur est également importante et nécessite une validation appropriée.

Un protocole d'homologation du processus de fabrication pour la validation des trois premiers lots produits à l'échelle industrielle doit être soumis, ainsi que des rapports complets de validation des processus stériles pour trois cycles/séries. Si le fabricant produit déjà des lots à l'échelle industrielle, les données complètes de validation portant sur la production d'au moins trois (3) lots consécutifs fabriqués à cette échelle doivent être fournies.

Comprimés

Les comprimés de chlorhydrate d'hydralazine doivent être fabriqués conformément aux principes reconnus des BPF avec des composants conformes aux spécifications conçues afin de garantir que les produits finaux répondent aux exigences des monographies pharmaceutiques.

Le chlorhydrate d'hydralazine peut être sensible à une exposition prolongée à des températures élevées, à l'humidité et à la lumière. Les conditions environnementales pendant la fabrication doivent donc être définies en tenant compte de ces risques.

Le processus de fabrication est généralement effectué par compression directe. Les comprimés sont enrobés afin d'augmenter la stabilité du produit. En raison de l'instabilité de l'hydralazine, il conviendra d'éviter que le processus de fabrication comprenne des étapes de granulation humide et de séchage.

Si un revêtement est appliqué, les processus brefs et à basse température (inférieure à 50 °C) sont à privilégier. La présence de lactose et de saccharose dans les agents filmogènes doit être évitée.

L'uniformité du lot utilisé dans la justification de la dispense d'étude de bioéquivalence ou l'étude de biodisponibilité doit être fournie. Par ailleurs, un protocole d'homologation du processus de fabrication pour la validation des trois premiers lots produits à l'échelle industrielle doit être soumis. Si le fabricant produit déjà des lots à l'échelle industrielle, les données complètes de validation portant sur la production d'au moins trois lots consécutifs fabriqués à l'échelle industrielle doivent être fournies.

Remarques :

- *Le risque de présence potentielle d'impuretés élémentaires dans le produit médicamenteux fini doit être évalué conformément à la « Directive ICH Q3D relative aux impuretés élémentaires ». Les sources d'impuretés élémentaires comprennent le principe actif, les excipients, les utilités en contact direct avec le produit ou les équipements de fabrication (air comprimé, eau, etc.), les équipements de fabrication et le système de fermeture du contenant. En fonction de l'évaluation des risques et des résultats des lots ayant fait l'objet d'une évaluation des impuretés élémentaires pertinentes, il peut ne pas être nécessaire de procéder à des tests de routine sur le produit final.*

- *Le risque de présence potentielle de nitrosamines dans le produit médicamenteux fini doit être évalué.* Les sources d'impuretés de la nitrosamine comprennent le principe actif, les excipients, l'emballage primaire et le processus de fabrication.^{5,6}

Conditionnement

Poudre pour solution injectable

Des ampoules en verre neutre de type I doivent être utilisées.

L'adéquation du conditionnement doit être démontrée, et notamment les caractéristiques suivantes :

Sécurité

- Les ampoules en verre doivent respecter les spécifications officinales telles que l'USP<660> et l'USP<1660>.
- Le lavage et la stérilisation/dépyrogénéation, le cas échéant, doivent être étayés par des données de validation du processus.

Protection

L'intégrité du contenu en termes de contamination microbienne doit être démontrée par des méthodes microbiennes, de pénétration de colorants, ou par les autres méthodes suivantes :

- test ponctuel présenté dans le cadre de développement du produit ;
- tests d'étanchéité de routine effectués dans le cadre de la fabrication du produit.

Compatibilité

- Il est également nécessaire de démontrer que la compatibilité du produit pharmaceutique fini avec les diluants (comme le chlorure de sodium à 0,9 %, la solution de sorbitol à 5 % ou la solution de Ringer, comme indiqué sur l'étiquette), le cas échéant, est supérieure à la plage de dilution proposée (indiquée sur l'étiquette), pour des contenants spécifiques.

Comprimés

L'adéquation du conditionnement doit être démontrée, et notamment les caractéristiques suivantes :

Sécurité

- Sous blister : déclarations de conformité aux réglementations applicables sur les additifs alimentaires (réglementations de la FDA (États-Unis) ou réglementations européennes, par exemple)

⁵ OMS, 2019. « Note d'information : Impuretés de nitrosamine ». Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://www.who.int/news/item/20-11-2019-information-note-nitrosamine-impurities>

⁶ OMS, 2021. « Nitrosamine concerns in rifampicin products – Update ». Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://extranet.who.int/pqweb/news/nitrosamine-concerns-rifampicin-products-update>

- Flacons en verre/plastique : déclaration de conformité à un usage alimentaire et tests conformes à USP<660>/Ph.eur. 3.2.1 (verre) ; USP<661>/Ph.eur. 3.1.10 (plastique).

Protection

- Sous blister : taux de perméabilité à la vapeur d'eau et de transmission de la lumière conformes à USP<671> Compatibilité.
- Flacons en verre/plastique : plastique : taux de perméabilité à la vapeur d'eau (perte de poids) et transmission de la lumière conformes à USP<671>.

Compatibilité

- Données de stabilité accélérées et à long terme des produits finis conditionnés.

Spécifications en matière de bioéquivalence

Poudre pour solution injectable

Une dispense de démonstration de bioéquivalence peut être demandée, conformément à la série des rapports techniques de l'OMS n° 1003, qui indique qu'aucune étude de bioéquivalence n'est nécessaire lorsque le produit pharmaceutique se présente sous la forme de poudres à reconstituer en solution aqueuse et que la solution résultante doit être administrée par voie parentérale (par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, p. ex.), sous forme de solution aqueuse contenant la même substance active dans une concentration molaire identique à celle du produit de référence et contenant des excipients identiques ou similaires dans des concentrations comparables à celles du produit de référence.

Apresoline® 20 mg (poudre pour solution injectable) est un produit de référence approprié. La composition du produit proposé doit être identique à celle du produit de référence.

Comprimés

Bocci et al.⁷ ont signalé que le chlorhydrate d'hydralazine est un médicament BCS de classe III (haute solubilité/faible perméabilité (HS/LP)). Il pourrait être éligible pour une dispense d'étude de bioéquivalence, à condition que :

1. Les produits multisource et de référence se dissolvent très rapidement – 85 % ou plus de dissolution de la quantité marquée du principe actif doit être obtenue en 15 minutes ou moins dans un milieu standard à un pH de 1,2, 4,5 et 6,8 (tel que défini ci-dessous) ;
2. La forme posologique ne contient aucun ingrédient inactif connu comme altérant la motilité et la perméabilité gastro-intestinales.

⁷ Bocci, G., Oprea, T. I., Benet, L. Z. 2022. « State of the Art and Uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): New Additions, Revisions, and Citation References. » AAPS J 24(2) : 37. DOI : 10.1208/s12248-022-00687-0. PMID : 35199251 ; PMCID : PMC8865883.

Remarque : étant donné que le chlorhydrate d'hydralazine n'est pas inclus dans la liste actuelle des dispenses d'étude de bioéquivalence de l'OMS⁸, le fabricant qui demande une dispense d'étude de bioéquivalence peut être invité à soumettre les données des études de solubilité et de perméabilité afin de démontrer sa solubilité élevée et sa faible perméabilité, conformément à la définition BCS de classe III.

Dissolution très rapide

Un produit multisource présente une dissolution très rapide lorsqu'au moins 85 % de la quantité de principe actif indiquée sur l'étiquette se dissout en 15 minutes à 37 ± 1 °C selon la méthode de dissolution par palette (75 tr/min) ou panier (100 tr/min) dans un volume de maximum 900 ml des solutions suivantes :

- Solution HCl ou tampon d'un pH de 1,2
- Solution tampon d'acétate d'un pH de 4,5
- Solution tampon de phosphate de pH 6,8

Il est recommandé d'utiliser les solutions tampons conformes aux exigences d'une pharmacopée (par exemple, la pharmacopée internationale) en appliquant ces trois valeurs de pH. Il n'est pas conseillé d'utiliser de tensioactifs dans la solution de dissolution.

Il doit être prouvé que les excipients présents dans la formulation du produit multisource peuvent bien être utilisés dans des produits contenant le principe actif et que ces excipients n'entraîneront aucune différence entre le produit de référence et le produit multisource en matière d'absorption (par exemple, effets sur la motilité gastro-intestinale ou interactions avec les processus de transport) ni aucune différence susceptible de générer des interactions modifiant la pharmacocinétique du principe actif.

Apresoline® 25 mg (comprimés) est un produit de référence approprié. Il est ainsi recommandé que les excipients utilisés soient les mêmes que ceux du produit de référence ou présents dans d'autres produits contenant le même principe actif que le produit multisource et disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans des pays membres du CIH. Les excipients susceptibles de modifier la biodisponibilité du principe actif (mannitol, sorbitol et tensioactifs, par exemple) doivent être identifiés et leur impact doit être évalué. Ces excipients critiques doivent être qualitativement et quantitativement similaires à ceux du produit de référence.

⁸ OMS. 2021. « WHO "Biowaiver List": proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms », Annexe 8 de : Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 55^e rapport. Série de rapports techniques, N° 1003. Genève : OMS.

MÉTHYLDOPA

COMPRIMÉS, 250 MG

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

La méthylidopa est un agoniste alpha-2 adrénergique à action centrale utilisé pour gérer l'hypertension induite par la grossesse. Les recommandations de l'OMS sur l'utilisation des médicaments antihypertenseurs pour l'hypertension sans gravité pendant la grossesse⁹ indiquent que la méthylidopa orale doit être considérée comme une option thérapeutique efficace pour l'hypertension sans gravité pendant la grossesse. Comparée à d'autres antihypertenseurs, c'est la méthylidopa qui présente le moins de problèmes de sûreté. Elle est donc inscrite comme agent antihypertenseur pendant la grossesse sur la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS. La méthylidopa est disponible dans le monde entier.

Sur la base des données disponibles, les recommandations de l'OMS sur le traitement médicamenteux de l'hypertension sévère pendant la grossesse¹⁰ indiquent que la méthylidopa a été largement utilisée et constitue donc un choix raisonnable jusqu'à nouvel ordre.

La liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS recommande d'utiliser la méthylidopa uniquement pour la prise en charge de l'hypertension induite par une grossesse.

⁹ OMS. 2020. Recommandations de l'OMS pour le traitement médicamenteux d'une hypertension sans gravité pendant la grossesse. Genève : OMS. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333816/9789240008793-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

¹⁰ OMS. 2018. Recommandations de l'OMS : traitement médicamenteux de l'hypertension sévère pendant la grossesse. Genève : OMS. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277234/9789241550437-eng.pdf?ua=1>

POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. L'approvisionnement doit être réalisé auprès de sources de confiance, à savoir des fabricants approuvés par un organisme chargé de délivrer les autorisations de mise sur le marché, ou dont la qualité des produits a été démontrée par le passé.
2. Les acheteurs doivent s'intéresser avant tout à la qualité du produit afin de s'assurer de son innocuité pour les patients.

POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

Caractéristiques du produit

Le produit fini de méthylidopa doit être conforme aux spécifications de qualité détaillées dans la section « Caractéristiques du produit » ci-dessous.

Conditionnement et étiquetage

Différentes configurations d'emballage sont disponibles sur le marché. La configuration de l'emballage est importante pour assurer la stabilité du produit pendant sa durée de conservation. Le système de conditionnement doit garantir la protection du produit contre la lumière.

L'annexe du présent document contient des informations supplémentaires concernant le conditionnement et l'étiquetage de la méthylidopa.

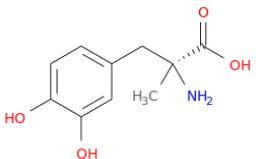
Stockage, transport et distribution

Le comprimé de méthylidopa est stable à température ambiante et ne nécessite pas de stockage frigorifique.

Les acheteurs doivent s'assurer auprès des fabricants que les données de stabilité sont compatibles avec la durée de conservation et les conditions de stockage prévues. La durée de conservation standard des comprimés de méthylidopa est de trois ans à température ambiante.

Il convient d'accorder la priorité aux formulations ayant fait l'objet d'études de stabilité à long terme réalisées dans les conditions des zones IVa ou IVb (30 °C/HR de 65 %/75 %).

La section « Stockage, stabilité et dégradation » du présent document contient des informations supplémentaires sur les spécifications relatives au stockage du produit fini.

Nom du médicament	Méthylidopa comprimés 250 mg
Nom chimique	Acide (2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)-2-méthylpropanoïque
Structure chimique	$C_{10}H_{13}NO_4$ 
Forme pharmaceutique	Comprimés pelliculés
Composition qualitative et quantitative	<p>Chaque comprimé contient de la méthylidopa (sous forme de sesquihydrate) équivalente à 250 mg de méthylidopa anhydre.</p> <p>Liste des excipients classiques¹¹ :</p> <p>Noyau du comprimé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cellulose en poudre – Acide citrique anhydre – Silice colloïdale anhydre – Ethylcellulose – Gomme de guar – Stéarate de magnésium – Edétate de calcium sodique <p>Enrobage des tablettes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Propylène glycol – Acide citrique monohydraté – Hypromellose – Agents colorants (oxyde de fer rouge, laque d'aluminium jaune de quinoléine) – Talc purifié – Dioxyde de titane – Cire de carnauba <p>Voici d'autres formulations approuvées par l'ARS :</p> <p>Povidone, crospovidone, glycollate d'amidon de sodium, édétate de sodium, silice précipitée, macrogol, acide stéarique, cellulose microcristalline, colorants.</p>
Conditionnement et présentation	Généralement, le conditionnement principal utilise des flacons en polyéthylène blanc avec une fermeture en polyéthylène, ou des blisters en PVC/aluminium. Le conditionnement secondaire est normalement composé d'un carton approprié qui protège le produit des dommages.

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une SRA et/ou recommandés par le comité d'experts offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de tels produits, les médicaments issus de sources de confiance, comme des fabricants agréés par les agences des Nations Unies, peuvent être envisagés. Enfin, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué

¹¹ Sur la base de la formulation d'un produit d'origine, Aldomet® (<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/7538b51f7a6db9c8006c7dcfed40155a032db357>)

Méthylidopa

| dans le module II.

Produits présélectionnés par l'OMS

La méthylidopa ne fait pas partie du Programme de présélection de l'OMS. Il n'existe donc pas de produits de méthylidopa présélectionnés par l'OMS.

Produits approuvés par une autorité stricte de réglementation des médicaments

Tableau MD-8. Exemples de comprimés de méthylidopa 250 mg approuvés par l'ARS.

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Méthylidopa	FDA (États-Unis)	Accord Hlthcare, États-Unis	ANDA n° 070084	Flacon	Non spécifié	Stocker entre 20 et 25 °C. [cf. USP pour la température ambiante contrôlée]. Protéger de la lumière.
Méthylidopa	Santé Canada	AA Pharma Inc, Canada	00360260	Flacon	Non spécifié	Non spécifié
Hydopa® méthylidopa (sous forme de sesquihydrate), flacon de comprimés de 250 mg	TGA	Alphapharm Pty Ltd, Australie	AUST R 69482	Flacon en PEHD	3 ans	Stocker à moins de 25 °C.

Méthylidopa

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Aldomet® méthylidopa (sous forme de sesquihydrate), flacon de comprimés de 250 mg	TGA	Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd, Australie	AUST R 34361	Flacon blanc en PEHD	3 ans	Stocker à moins de 30 °C.
Aldomet® Comprimés 250 mg	MHRA (Royaume-Uni)	Aspen Pharma Trading Ltd, Irlande	PL 39699/0053	Flacon en polyéthylène blanc avec fermeture en polyéthylène turquoise, ou blisters en PVC/aluminium	3 ans	Garder les flacons bien fermés et les stocker à moins de 25 °C, à l'abri de la lumière.
Comprimés de méthylidopa sous blister 250 mg	MHRA (Royaume-Uni)	Accord-UK Ltd, Royaume-Uni	PL 00142/0093	Flacons rigides en polypropylène moulé par injection ou en polyéthylène moulé par injection-soufflage et couvercles en polyéthylène encliquetables	3 ans	Stocker à moins de 25 °C, dans un environnement sec. Protéger de la lumière.
Comprimés de méthylidopa 250 mg	MHRA (Royaume-Uni)	Waymade plc Trading as Sovereign Medical, Royaume-Uni	PL 06464/1433	Blisters en PVC/aluminium	3 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C et conserver dans l'emballage d'origine.
Comprimés de méthylidopa sous blister 250 mg	MHRA (Royaume-Uni)	Relonchem Ltd, Royaume-Uni	PL 20395/0110	Sécuritainers en polypropylène avec soufflets appropriés ou bourrelets en mousse de polyuréthane	3 ans	Stocker à moins de 25 °C, dans un environnement sec. Protéger de la lumière.

Méthylidopa

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Méthylidopa comprimés 250 mg	MHRA (Royaume-Uni)	Crescent Pharma Ltd, Royaume-Uni	PL 20416/0405	Flacon en plastique opaque composé de polyéthylène haute densité avec une fermeture inviolable à l'épreuve des enfants composée de polyéthylène haute densité	3 ans	Protéger de la chaleur, de la lumière et de l'humidité. Conserver dans le flacon d'origine.
Méthylidopa 250 mg Comprimés sous blister	MHRA (Royaume-Uni)	Bristol Laboratories Ltd, Royaume-Uni	PL 17907/0350	Sécuritainer en polypropylène avec bouchon en polyéthylène haute densité et sachet de gel de silice inclus, ou blister blanc opaque en PVC/PVdC//Al.	3 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C. Stocker dans l'emballage d'origine. S'assurer de bien fermer le flacon.
Méthylidopa comprimés 250 mg	MHRA (Royaume-Uni)	Ennogen Pharma Ltd (Royaume-Uni)	PL 40147/0056	Sécuritainers*.	3 ans	Stocker à moins de 25 °C. Conserver à l'abri de la lumière.

* Remarque : Sécuritainer® est un conteneur de sécurité utilisé comme récipient individuel de transport de flacons en verre et/ou comme emballage de matériaux et substances sensibles à l'humidité.

Il est à noter que la liste ci-dessus des produits approuvés par une SRA n'est pas exhaustive. Elle est susceptible d'être modifiée au cours du temps. Lorsqu'un fabricant affirme qu'un produit est approuvé par une SRA, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l'autorisation de mise sur le marché émise par la SRA de référence
- Informations sur le produit approuvé (résumé des caractéristiques du produit, notice d'information du patient, étiquetage par la SRA de référence, p. ex.)
- Déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment mais sans s'y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l'emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par la SRA de référence
- Échantillon du produit

L'acheteur peut vérifier les informations fournies sur les sites Web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autorités réglementaires de l'Union européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en
- MHRA (Royaume-Uni) : <https://products.mhra.gov.uk/>
- Swissmedic : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/preparations/medicaments-a-usage-humain-et-veterinaire.html>
- Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

Sources de confiance

L'UNICEF sélectionne des fabricants respectant les bonnes pratiques de fabrication par le biais d'appels d'offres (attribution de contrats par l'UNICEF) pour fournir des produits à l'UNICEF, généralement sur une période de deux ou trois ans.

¹ Les fabricants sélectionnés peuvent être considérés comme des sources de confiance car ils ont satisfait à l'évaluation de l'équipe d'assurance qualité de l'UNICEF.

La liste la plus récente des fabricants de comprimés de méthylidopa auxquels la Division des approvisionnements de l'UNICEF a attribué un contrat date de 2019 et comprend les fabricants suivants :

- Macleods Pharmaceuticals Limited, Inde
- Medopharm Private Limited, Inde
- SM Pharmaceuticals Sdn. Bhd., Malaisie

Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles sur le site Web de l'UNICEF au moment de l'achat.

¹ <https://www.unicef.org/supply/contract-awards>

Produits connexes

La méthylidopa est également commercialisée avec les formulations suivantes :

- Comprimés pelliculés 125 mg
- Comprimés pelliculés 500 mg
- Solution intraveineuse, sous forme de chlorhydrate : 250 mg/5 ml

Il est important de noter que dans sa liste modèle des médicaments essentiels, l'OMS recommande l'utilisation de la méthylidopa en 250 mg pour la prise en charge de l'hypertension induite par la grossesse. Par conséquent, l'organisme d'approvisionnement doit s'efforcer d'acquiescer cette présentation conformément aux listes modèles de médicaments essentiels de l'OMS.

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



Le comprimé de méthylidopa est stable à température ambiante et ne nécessite pas de stockage frigorifique.

Durée de conservation : 3 ans. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.

Conditions de stockage : Ne pas stocker à plus de 25 °C. Protéger de la lumière.

La durée de conservation et les conditions de stockage de chaque produit approuvé par une autorité de réglementation figurent dans le tableau MD-1.

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Le produit doit répondre aux caractéristiques d'une pharmacopée (pharmacopée américaine ou britannique, par exemple), en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'agence d'approvisionnement ou d'un organisme équivalent.

Tableau MD-9. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables aux comprimés de méthylidopa

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification (a)	Une couleur violette foncée se produit dans les 5-10 minutes, et vire au jaune brunâtre pâle lors de l'ajout de 3 gouttes d'eau.	Conformément à la monographie USP des comprimés de méthylidopa.
Identification (b)	Une couleur violette foncée se produit immédiatement.	Conformément à la monographie USP des comprimés de méthylidopa.
Dosage	90 à 110 %	Spectrophotométrie UV-Vis, conformément à la monographie USP des comprimés de méthylidopa.
Dissolution	Au moins 80 % (Q) de la quantité de méthylidopa	USP (711)

indiquée sur l'étiquette est dissoute en 20 minutes.

Uniformité des unités de dosage	Répond aux exigences	USP (905)
---------------------------------	----------------------	-----------

Tableau MD-10. Spécifications de la pharmacopée britannique applicables aux comprimés de méthylidopa

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification IR	Le spectre d'absorption infrarouge concorde avec le spectre de référence de la méthylidopa.	Annexe II A
CCM	La tache principale obtenue dans le chromatogramme avec la solution (1) correspond à celle obtenue avec la solution (2).	Annexe III A
Test chimique	En ajoutant une solution de chlorure de fer (III) à de l'acide chlorhydrique, on obtient une couleur verte. En ajoutant de l'ammoniac à la moitié de la solution, on obtient une couleur violette. En ajoutant de l'hydroxyde de sodium au reste de la solution, on obtient une couleur rouge.	Conformément à la monographie BP des comprimés de méthylidopa
Rotation optique	La rotation optique de la solution préparée conformément à la monographie BP des comprimés de méthylidopa à 25°C est de -0,98 ° à -1,09 °	Annexe V F
Dosage	95 à 105 % de la quantité indiquée.	Annexe II B
Dissolution	Répond aux exigences*	Annexe XII B
Uniformité des unités de dosage	Répond aux exigences	Annexe XII C

*Remarque : le comprimé de méthylidopa doit être conforme aux exigences du chapitre général sur les « comprimés » qui indique que le test de dissolution est une exigence. Si le fabricant affirme que la méthylidopa est BSC de classe III, la caractéristique de dissolution spécifiée doit être Q = 80 % en 15 minutes.

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

La méthyldopa est indiquée pour le traitement de l'hypertension. La liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS ne mentionne la méthyldopa que pour la prise en charge de l'hypertension induite par la grossesse.

Son utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle n'est pas recommandée compte tenu de la preuve d'une plus grande efficacité et de l'innocuité d'autres médicaments.

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

Hypertension induite par une grossesse

- 250 à 8 000 mg/jour (répartis en une à quatre prises par jour).

Remarque : pour le contrôle de l'hypertension chez l'adulte, il est recommandé d'ajuster le schéma posologique en considérant initialement 250 mg 2 ou 3 fois par jour pendant 2 jours, puis d'augmenter ou de diminuer la dose tous les 2 jours jusqu'à l'obtention d'une réponse adéquate.

Contre-indications

La méthyldopa est contre-indiquée chez les patients qui souffrent des affections ou suivent les traitements ci-dessous :

- Maladie hépatique active (telle que l'hépatite aiguë et la cirrhose active)
- Hypersensibilité à la substance active (notamment troubles hépatiques associés à un traitement antérieur par la méthyldopa) ou à l'un des excipients inclus dans la formulation
- Une tumeur sécrétant des catécholamines comme le phéochromocytome ou le paragangliome
- Dépression
- Un traitement par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- Porphyrurie.

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

Une anémie hémolytique acquise s'est produite à de rares occasions ; si les symptômes suggèrent une anémie, il convient de procéder à des déterminations de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite. Si l'anémie est confirmée, des tests d'hémolyse sont nécessaires. En cas d'anémie hémolytique, la méthyldopa doit être arrêtée. L'arrêt du traitement, avec ou sans

administration d'un corticostéroïde, a généralement entraîné une rémission rapide. Dans de rares cas, toutefois, des décès sont survenus.

Certains patients sous traitement continu par méthylidopa développent un test de Coombs positif. D'après les rapports de plusieurs enquêteurs, l'incidence moyenne se situe entre 10 et 20 %. Un test de Coombs positif se développe à de rares occasions au cours des six premiers mois de traitement. S'il ne s'est pas développé au cours des 12 mois, il est peu probable que cela se produise plus tard au cours de la poursuite du traitement. L'évolution dépend également du dosage, l'incidence la plus faible étant observée chez les patients recevant 1 g ou moins de méthylidopa par jour. Le test devient généralement négatif dans les semaines ou les mois qui suivent l'arrêt de la méthylidopa.

La connaissance préalable d'une réaction de Coombs positive aidera à évaluer une compatibilité croisée pour la transfusion. Si un patient ayant une réaction de Coombs positive présente une incompatibilité croisée mineure, un test de Coombs indirect est nécessaire. Si ce test est négatif, on peut procéder à une transfusion de sang compatible dans la compatibilité croisée majeure. S'il est positif, l'opportunité d'une transfusion doit être déterminée par un hématologue.

Une leucopénie réversible, avec un effet principal sur les granulocytes, a été signalée à de rares occasions. Le nombre de granulocytes est revenu à la normale à l'arrêt du traitement. Une thrombocytopénie réversible est survenue dans de rares cas.

Occasionnellement, une fièvre est apparue au cours des trois premières semaines du traitement, parfois associée à une éosinophilie ou à des anomalies des tests de la fonction hépatique. Un ictère, avec ou sans fièvre, peut également se produire. Il apparaît généralement dans les deux ou trois premiers mois du traitement. Chez certains patients, les symptômes sont similaires à ceux d'une cholestase. De rares cas de nécrose hépatique fatale ont été signalés. La biopsie du foie, effectuée chez plusieurs patients présentant un dysfonctionnement hépatique, a montré une nécrose focale microscopique compatible avec une hypersensibilité au médicament. Il est conseillé de procéder à des tests de la fonction hépatique et à une numération leucocytaire totale et différentielle avant le traitement et à intervalles réguliers pendant les six à douze premières semaines de traitement, ou à chaque fois qu'une fièvre inexplicable survient.

En cas de fièvre, d'anomalie de la fonction hépatique ou d'ictère, le traitement doit être arrêté. En cas de lien avec la méthylidopa, la température et les anomalies de la fonction hépatique reviendront ensuite à la normale. La méthylidopa ne doit plus être utilisée chez ces patients. La méthylidopa doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie ou de dysfonctionnement hépatique.

Les patients peuvent avoir besoin de doses réduites d'anesthésiques lorsqu'ils sont sous méthylidopa. Si une hypotension se produit pendant l'anesthésie, elle peut généralement être contrôlée par des vasopresseurs. Les récepteurs adrénérgiques restent sensibles pendant le traitement par la méthylidopa.

La dialyse élimine la méthylidopa ; l'hypertension peut donc réapparaître après cette procédure.

Dans de rares cas, des mouvements choréo-athétosiques involontaires ont été observés pendant le traitement par méthylidopa chez des patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire bilatérale grave. Si de tels mouvements se produisent, le traitement doit être interrompu.

Interférence avec les tests de laboratoire

La méthylidopa peut interférer avec le dosage de l'acide urique urinaire par la méthode du phosphotungstate, de la créatinine sérique par la méthode du picrate alcalin et de l'AST (SGOT) par la méthode colorimétrique. Aucune interférence avec les méthodes spectrophotométriques d'analyse de l'AST (SGOT) n'a été signalée.

Comme la méthylidopa est fluorescente aux mêmes longueurs d'onde que les catécholamines, des quantités faussement élevées de catécholamines urinaires peuvent être signalées, et interférer avec le diagnostic de tumeurs sécrétant des catécholamines telles que le phéochromocytome ou le paragangliome.

Il est important de reconnaître ce phénomène avant qu'un patient présentant un possible phéochromocytome ne subisse une intervention chirurgicale. La méthylidopa n'interfère pas avec les mesures de l'AVM (acide vanillylmandélique) par les méthodes qui convertissent l'AVM en vanilline. La méthylidopa est contre-indiquée dans le traitement des patients présentant une tumeur sécrétant des catécholamines telle que le phéochromocytome ou le paragangliome.

Dans de rares cas, lorsque l'urine est exposée à l'air après la miction, elle peut s'assombrir en raison de la dégradation de la méthylidopa ou de ses métabolites.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

Lithium

Lorsque la méthylidopa et le lithium sont administrés de façon concomitante, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter d'éventuels symptômes de toxicité du lithium.

Autres médicaments antihypertenseurs

Lorsque la méthylidopa est utilisée avec d'autres médicaments antihypertenseurs, une potentialisation de l'action antihypertensive peut avoir lieu. L'évolution des patients doit être suivie avec attention afin de détecter les réactions secondaires ou les manifestations d'idiosyncrasie médicamenteuse.

Fer

Plusieurs études démontrent une diminution de la biodisponibilité de la méthylidopa lorsqu'elle est ingérée avec du sulfate ferreux ou du gluconate ferreux. Cela peut entraîner un effet négatif sur le contrôle de la pression artérielle chez les patients traités par méthylidopa.

Autres classes de médicaments

L'effet antihypertenseur de la méthylidopa peut être diminué par des sympathomimétiques, des phénothiazines, des antidépresseurs tricycliques et des IMAO. Les phénothiazines peuvent en outre avoir des effets hypotenseurs additifs.

Grossesse et allaitement

Grossesse

La méthylidopa a été utilisée sous étroite surveillance médicale pour le traitement de l'hypertension pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique que la méthylidopa ait causé des anomalies fœtales ou affecté le nouveau-né.

Les rapports publiés sur l'utilisation de la méthylidopa pendant tous les trimestres indiquent que si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, le risque de nuire au fœtus semble faible.

La méthylidopa traverse la barrière placentaire et apparaît dans le sang du cordon.

Bien qu'aucun effet tératogène évident n'ait été signalé, la possibilité de lésions fœtales ne peut être exclue et l'utilisation du médicament chez les femmes qui sont ou peuvent devenir enceintes exige que les avantages escomptés soient évalués par rapport aux risques possibles.

Allaitement maternel

La méthylidopa passe dans le lait maternel. L'utilisation du médicament chez les mères qui allaitent nécessite d'évaluer les avantages escomptés par rapport aux risques possibles.

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

La méthylidopa peut provoquer une sédation, généralement transitoire, pendant la période initiale du traitement ou à chaque augmentation de la dose. S'ils en sont affectés, les patients ne doivent pas effectuer des activités nécessitant une vigilance, comme conduire une voiture ou utiliser des machines.

Effets indésirables

Une sédation, généralement transitoire, peut survenir pendant la période initiale du traitement ou à chaque augmentation de la dose. S'ils en sont affectés, les patients ne doivent pas essayer de conduire ou d'utiliser des machines. Des maux de tête, une asthénie ou une faiblesse peuvent être signalés dans les symptômes précoces et transitoires.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et non connue (estimation impossible à partir des données disponibles).

Tableau MD-11. Liste tabulée des effets indésirables de la méthylidopa

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	TERME D'EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE
Infections et infestations	Sialoadénite	Non connue
Troubles du système sanguin et lymphatique	Anémie hémolytique, insuffisance médullaire, leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, éosinophilie	Non connue
Troubles endocriniens	Hyperprolactinémie	Non connue
Troubles psychiatriques	Troubles psychiques, notamment cauchemars, dépression ou psychoses légères réversibles, diminution de la libido	Non connue

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	TERME D'EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE
Troubles du système nerveux	Sédation (généralement transitoire), céphalées, paresthésie, parkinsonisme, paralysie du VII ^e nerf, choréoathétose, déficience mentale, syndrome du sinus carotidien, vertiges, symptômes d'insuffisance cérébrovasculaire (pouvant être dus à l'abaissement de la pression artérielle)	Non connue
Troubles cardiaques	Bradycardie, angine de poitrine, myocardite, péricardite, bloc auriculo-ventriculaire	Non connue
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique (diminuer la dose quotidienne)	Non connue
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Congestion nasale	Non connue
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, distension abdominale, constipation, flatulences, diarrhée, colite, sécheresse buccale, glossodynie, décoloration de la langue, pancréatite	Non connue
Troubles hépatobiliaires	Troubles hépatiques, notamment hépatite, ictère	Non connue
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée (eczéma, éruption lichénoïde), nécrolyse épidermique toxique, angioedème, urticaire	Non connue
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Syndrome lupique, arthralgie légère avec ou sans gonflement articulaire, myalgie	Non connue
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	Hypertrophie mammaire, gynécomastie, aménorrhée, trouble de la lactation, dysfonctionnement érectile, défaut d'éjaculation	Non connue
Troubles systémiques et du site d'administration	Asthénie, œdème (et prise de poids) généralement soulagés par l'utilisation d'un diurétique. (Arrêter la méthyl dopa si l'œdème progresse ou si des symptômes d'insuffisance cardiaque apparaissent). Pyrexie	Non connue
Les enquêtes	Test de Coombs positif, tests positifs pour les anticorps antinucléaires, les cellules de Hargraves et le facteur rhumatoïde, tests anormaux des fonctions hépatiques, augmentation de l'urée sanguine	Non connue

Surdosage

Symptômes

Un surdosage aigu peut produire une hypotension aiguë accompagnée d'autres réactions attribuables à un dysfonctionnement cérébral et gastro-intestinal (sédation excessive, faiblesse, bradycardie, étourdissements, vertiges, constipation, distension, flatulences, diarrhée, nausées et vomissements).

Gestion

Si l'ingestion est récente, il est possible de provoquer des vomissements ou d'effectuer un lavage gastrique. Il n'existe pas d'antidote spécifique. La méthyl dopa est dialysable.

Le traitement est symptomatique. Les perfusions peuvent favoriser l'excrétion urinaire.

Acide tranexamique

Une attention particulière doit être accordée à la fréquence et au débit cardiaques, au volume sanguin, à l'équilibre électrolytique, à l'iléus paralytique, à la fonction urinaire et à l'activité cérébrale.

L'administration d'agents sympathomimétiques peut être indiquée. Lorsqu'un surdosage chronique est suspecté, la méthylodopa doit être arrêtée.

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Les informations de la présente annexe ont pour but d'aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de réaliser une présélection complète de produits de méthylidopa. Lors de l'évaluation de la documentation sur la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations spécifiques suivantes concernant les comprimés de méthylidopa.

Principe actif

La méthylidopa ne fait pas partie du Programme de présélection de l'OMS. Il n'existe donc aucun principe actif présélectionné par l'OMS pour la méthylidopa.

Cinq fabricants du principe actif de la méthylidopa (sous forme de sesquihydrate) ont obtenu un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP), confirmant qu'elle présente une qualité suffisante pour être utilisée dans un médicament.

Tableau MD-12. Fabricants du principe actif de méthylidopa disposant d'un certificat CEP

SUBSTANCE	DÉTENTEUR DU CERTIFICAT	NUMÉRO DE CERTIFICAT	DATE DE MISE SUR LE MARCHÉ	TYPE
Méthylidopa (monographie numéro 45)	Zhejiang Chiral Medicine Chemicals Co, Ltd. Hangzhou CN	RI-CEP 2003-241-Rev 03	17/05/2017	Substance chimique
Méthylidopa (monographie numéro 45)	Zhejiang Wild Wind Pharmaceutical Co., LTD, Geshan Town CN	RI-CEP 2009-120-Rev 01	18/04/2018	Substance chimique
Méthylidopa Processus B (monographie numéro 45)	Zhejiang Chiral Medicine Chemicals Co, Ltd. Hangzhou CN	R0-CEP 2018-065-Rev 00	09/07/2018	Substance chimique
Méthylidopa (monographie numéro 45)	Egis Pharmaceutical PLC Budapest HU	RI-CEP 1996-033-Rev 07	10/04/2019	Substance chimique
Méthylidopa (monographie numéro 45)	Teva Pharmaceutical Industries LTD Tel Aviv – Jaffa IL	RI-CEP 2010-182-Rev 03	24/03/2022	Substance chimique
Méthylidopa (monographie numéro 45)	Teva Pharmaceutical Industries LTD Tel Aviv – Jaffa IL	RI-CEP 2010-326-Rev 04	05/01/2022	Substance chimique

Les autres fabricants du principe actif de la méthylidopa doivent prouver leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication et fournir la documentation concernant la qualité de leur principe actif conformément aux directives de l'OMS¹.

Le principe actif de la méthylidopa doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée, par exemple la pharmacopée internationale, la pharmacopée européenne ou la pharmacopée américaine, en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement, ou d'un organisme équivalent.

Remarque : la pharmacopée internationale, la pharmacopée américaine (USP) et la pharmacopée européenne décrivent la méthylidopa comme un sesquihydrate.

Excipients

Les excipients doivent être conformes aux monographies des pharmacopées.

L'incompatibilité potentielle de la méthylidopa avec les excipients doit être prise en compte lors du choix des excipients car la méthylidopa subit une oxygénation catalytique en présence d'ions magnésium, cuivre, cobalt, nickel ainsi que d'ions ferriques.

De plus, une incompatibilité a été constatée avec les glucides réducteurs. Il est recommandé de suivre l'interaction de Maillard dans les formes pharmaceutiques solides contenant du lactose comme charge et/ou du dextrose utilisé comme liant dans la granulation et/ou comme édulcorant dans les formes solides enrobées de sucre².

Processus de fabrication

Les comprimés de méthylidopa doivent être fabriqués conformément aux principes reconnus des BPF avec des composants conformes aux spécifications conçues afin de garantir que les produits finaux répondent aux exigences des monographies pharmaceutiques.

La méthylidopa est très hygroscopique et peut être sensible à une exposition prolongée à l'air et à la lumière³. Les conditions environnementales pendant la fabrication doivent donc être définies en tenant compte de ces risques.

La méthylidopa possède deux groupes hydroxyles ortho-phénoliques dans sa molécule, ce qui peut entraîner une décoloration par oxydation. Elle est facilement oxydée, notamment dans des conditions de forte humidité ou dans des conditions alcalines. Le processus de fabrication est généralement effectué par compression directe ou par granulation puis compression. Pour éviter sa décoloration et améliorer sa stabilité, l'introduction d'eau dans le processus de fabrication doit être évitée autant que possible (par exemple l'utilisation d'un solvant tel que l'alcool éthylique absolu). Il est également nécessaire d'éviter tout contact avec un récipient métallique pendant le processus de fabrication. Le compactage direct serait

¹ OMS. 2012. « Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part. » Annexe 4 du Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 46^e rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 970. Genève : OMS.

² Siah, M. R., Rahimi S., Monajjemzadeh F. 2018. « Analytical Investigation of the Possible Chemical Interaction of Methylidopa with Some Reducing Carbohydrates Used as Pharmaceutical Excipients. » *Adv Pharm Bull* 8(4) : 657-666.

³ Fiche technique chimique « Methyl dopa » de CAMEO Chemicals version 2.8.0 rev I. Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/20642>.

le meilleur procédé pour éviter la présence d'eau pendant la fabrication. Parallèlement, des méthodes telles que le pelliculage ou l'enrobage de sucre peuvent permettre d'augmenter la stabilité.

La méthylidopa est une poudre fine, peu fluide et peu compressible. La formulation doit donc être soigneusement définie afin d'améliorer les performances de formation des comprimés et d'éviter la décoloration par oxydation. Il est préférable de faire appel à des fabricants affichant un principe actif avec un bon indice de fluidité pour aider au compactage direct. Le rapport de Hausner doit être faible.

La méthylidopa est un comprimé pelliculé. Un pelliculage ou un enrobage de sucre sont ajoutés pour augmenter la stabilité du produit et empêcher la décoloration de la surface du comprimé par oxydation.

L'uniformité du lot utilisé dans la justification de la dispense d'étude de bioéquivalence ou l'étude de biodisponibilité doit être fournie. Par ailleurs, un protocole d'homologation du processus de fabrication pour la validation des trois premiers lots produits à l'échelle industrielle doit être soumis. Si le fabricant produit déjà des lots à l'échelle industrielle, les données complètes de validation portant sur la production d'au moins trois lots consécutifs fabriqués à l'échelle industrielle doivent être fournies.

Remarques :

- *Le risque de présence potentielle d'impuretés élémentaires dans le produit médicamenteux fini doit être évalué conformément à la « Directive ICH Q3D relative aux impuretés élémentaires ». Les sources d'impuretés élémentaires comprennent le principe actif, les excipients, les utilités en contact direct avec le produit ou les équipements de fabrication (air comprimé, eau, etc.), les équipements de fabrication et le système de fermeture du contenant. En fonction de l'évaluation des risques et des résultats des lots ayant fait l'objet d'une évaluation des impuretés élémentaires pertinentes, il peut ne pas être nécessaire de procéder à des tests de routine sur le produit final.*
- *Le risque de présence potentielle de nitrosamines dans le produit médicamenteux fini doit être évalué. Les sources d'impuretés de la nitrosamine comprennent le principe actif, les excipients, l'emballage primaire et le processus de fabrication.^{4,5}*

Conditionnement

Les comprimés de méthylidopa sont généralement conditionnés sous blister en PVC/PVDC-aluminium ou dans des flacons en verre ou en plastique.

L'adéquation du conditionnement doit être démontrée, et notamment les caractéristiques suivantes :

Sécurité

- Sous blister : déclarations de conformité aux réglementations applicables sur les additifs alimentaires (réglementations de la FDA (États-Unis) ou réglementations européennes, par exemple)

⁴ OMS, 2019. « Note d'information : Impuretés de nitrosamine ». Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://www.who.int/news/item/20-11-2019-information-note-nitrosamine-impurities>.

⁵ OMS, 2021. « Nitrosamine concerns in rifampicin products – Update ». Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://extranet.who.int/pqweb/news/nitrosamine-concerns-rifampicin-products-update>

- Flacons en verre/plastique : déclaration de conformité à un usage alimentaire et tests conformes à USP<660>/Ph.eur. 3.2.1 (verre) ; USP<661>/Ph.eur. 3.1.10 (plastique).

Protection

- Sous blister : taux de perméabilité à la vapeur d'eau et de transmission de la lumière conformes à USP<671> Compatibilité.
- Flacons en verre/plastique : plastique : taux de perméabilité à la vapeur d'eau (perte de poids) et transmission de la lumière conformes à USP<671>.

Compatibilité

- Données de stabilité accélérées et à long terme des produits finis conditionnés.

Spécifications en matière de bioéquivalence

Le sesquihydrate de la méthylidopa est considéré comme un médicament de classe I (haute solubilité/haute perméabilité [HS/HP]) ou de classe III (haute solubilité/basse perméabilité [HS/LP]) par l'OMS.⁶ Une fois que les données expérimentales de perméabilité seront disponibles, l'attribution exacte de la classe sera possible (classe I ou classe III). Toutefois, la caractérisation de la solubilité actuelle est déjà suffisante pour fournir une indication de l'éligibilité du sesquihydrate de la méthylidopa à une exonération des études de bioéquivalence à condition de respecter les critères suivants :

Critères de la classe I du BCS :

Comparaison de la dissolution in vitro

- Le produit multisource et le produit de référence se dissolvent rapidement de manière similaire (tel que défini ci-dessous) dans des milieux standard à pH 1,2, pH 4,5 et pH 6,8 et respectent les critères de similarité du profil de dissolution, $f_2 \geq 50$ (ou critère statistique équivalent)
- Si le produit multisource et le produit de référence se dissolvent très rapidement (tel que défini ci-dessous), les deux produits sont considérés comme équivalents et une comparaison de profil n'est pas nécessaire.

Excipients

- Il est recommandé que les excipients utilisés dans le produit multisource soient les mêmes que ceux du produit de référence ou présents dans d'autres produits contenant le même principe actif que le produit multisource et disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans des pays membres du CIH.
- Les excipients critiques (par exemple, mannitol, sorbitol, surfactants), s'ils sont présents, ne doivent pas différer qualitativement ou quantitativement (c'est-à-dire à $\pm 10,0\%$) par rapport au produit de référence.

Critères de la classe III du BCS :

Comparaison de la dissolution in vitro

⁶ OMS. 2021. « WHO "Biowaiver List": proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms », Annexe 8 de : *Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques*. 55^e rapport. Série de rapports techniques, N° 1003. Genève : OMS.

- Les produits multisources et les produits de référence se dissolvent très rapidement (comme défini ci-dessous) dans des milieux standard à pH 1,2, pH 4,5 et pH 6,8.

Excipients

- Tous les excipients du produit multisource doivent être qualitativement identiques et quantitativement très similaires à ceux du produit de référence, comme défini par les limites de qualité de l'OMS sur les changements quantitatifs admissibles des excipients pour une variante.⁷

Dissolution très rapide

Un produit multisource présente une dissolution très rapide lorsqu'au moins 85 % de la quantité de principe actif indiquée sur l'étiquette se dissout en 15 minutes à 37 ± 1 °C selon la méthode de dissolution par palette (75 tr/min) ou panier (100 tr/min) dans un volume de maximum 900 ml des solutions suivantes :

- Solution de HCl ou solution tampon de pH 1,2
- Solution tampon d'acétate de pH 4,5
- Solution tampon de phosphate de pH 6,8

Il est recommandé d'utiliser les solutions tampons conformes aux exigences d'une pharmacopée (par exemple, la pharmacopée internationale) en appliquant ces trois valeurs de pH. Il n'est pas conseillé d'utiliser de tensioactifs dans la solution de dissolution.

Dissolution rapide

Un produit multisource présente une dissolution rapide lorsqu'au moins 85 % de la quantité de principe actif indiquée sur l'étiquette se dissout en 30 minutes à 37 ± 1 °C à l'aide de la méthode de dissolution par palette (75 trs/min.) ou par panier (100 trs/min.) dans un volume maximum de 900 ml des solutions suivantes :

- Solution HCl ou tampon d'un pH de 1,2
- Solution tampon d'acétate d'un pH de 4,5
- Solution tampon de phosphate de pH 6,8

Il n'est pas conseillé d'utiliser de tensioactifs dans la solution de dissolution.

Aldomet en comprimés de 250 mg est un produit de référence approprié. Dans tous les cas, il doit être prouvé que les excipients présents dans la formulation du produit multisource peuvent bien être utilisés dans des produits contenant le principe actif et que ces excipients n'entraîneront aucune différence entre le produit de référence et le produit multisource en matière d'absorption (par exemple, effets sur la motilité gastro-intestinale ou interactions avec les processus de transport) ni aucune différence susceptible de générer des interactions modifiant la pharmacocinétique du principe actif.

Des excipients bien établis, dans des quantités habituelles, doivent être utilisés dans les produits multisources. Les excipients susceptibles de modifier la biodisponibilité du principe actif (mannitol, sorbitol et tensioactifs, par exemple) doivent être identifiés et leur impact

⁷ OMS. 2013. « Directives de l'OMS sur les variations d'un produit préqualifié ». Annexe 3 du Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 47^e rapport. Série de rapports techniques n° 981. Genève : OMS.

Acide tranexamique

doit être évalué. Ces excipients critiques doivent être qualitativement et quantitativement similaires à ceux du produit de référence.

ACIDE TRANEXAMIQUE

SOLUTION INJECTABLE DOSÉE À 100 MG/ML
EN AMPOULE DE 10 ML

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

L'acide tranexamique est un inhibiteur compétitif des activateurs du plasminogène. Il permet de réduire les saignements en inhibant la dégradation enzymatique du fibrinogène et des caillots de fibrine. L'acide tranexamique est relativement bon marché dans la plupart des régions, d'administration aisée et utilisé de manière habituelle pour limiter les saignements lors des interventions chirurgicales et chez les patients traumatisés. Ce médicament figure sur la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS pour la prise en charge de l'hémorragie du post-partum (HPP) et des patients adultes victimes de traumatismes à risque élevé d'hémorragie.

L'HPP constitue la principale cause de mortalité maternelle dans le monde. La plupart des décès surviennent peu après l'accouchement, presque toujours (à 99 %) dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.⁸ La majorité des décès associés à l'HPP pourrait être évitée par le recours à des utérotoniques en prophylaxie pendant le 3^e stade du travail, ainsi qu'une prise en charge rapide et appropriée.

L'OMS préconise une injection rapide d'acide tranexamique par voie intraveineuse dans les 3 heures suivant la naissance, en plus des soins standard, chez les femmes souffrant d'une HPP cliniquement diagnostiquée après un accouchement par voie basse ou par césarienne. L'acide tranexamique doit être utilisé dans tous les cas d'HPP, qu'elle résulte d'un trauma du tractus génital ou d'autres causes.⁹

L'administration d'acide tranexamique doit être reconnue comme une intervention d'intérêt vital et pouvoir être réalisée à tout moment dans les salles d'accouchement et chambres des établissements de santé. Elle doit d'inscrire dans un cadre d'une prise en charge complète de l'HPP incluant des interventions médicales (utérotoniques), non chirurgicales et chirurgicales, conformément aux recommandations de l'OMS.

L'acide tranexamique doit uniquement être administré par injection intraveineuse. Des obstétriciens de plusieurs pays ont rapporté des cas d'administration intrathécale involontaire ayant entraîné de graves conséquences neurologiques. Dans la plupart des cas signalés, l'acide

⁸ Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, AB., Daniels, J., Gülmezoglu, AM., Temmerman, M., and Alkema, L. 2014. « Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis ». *Lancet Glob Health* 2: e323–33. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.

⁹ Organisation mondiale de la Santé. 2017. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. Genève : OMS. Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259374/9789241550154-eng.pdf>.

tranexamique a été injecté par erreur en lieu et place d'un anesthésiant intrathécal (bupivacaine par exemple) visant à assurer une anesthésie neuraxiale.^{10,11} L'OMS et l'U.S. Food and Drug Administration (FDA) ont émis une alerte concernant ce risque d'administration par voie intrathécale (spinale).^{12,13} Ce risque doit être pris en compte et géré par les professionnels de santé pour éviter des blessures graves, voire des décès.

¹⁰ Institute for Safe Medication Practices (ISMP). 2019. Dangerous wrong-route errors with tranexamic acid – A major cause for concern. Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://www.ismp.org/resources/dangerous-wrong-route-errors-tranexamic-acid-major-cause-concern>.

¹¹ Patel, S., Robertson, B., McConachie, I. 2019. « Catastrophic drug errors involving tranexamic acid administered during spinal anaesthesia. » *Anaesthesia* 74(7): 904-914. DOI: 10.1111/anae.14662. Epub 2019 Apr 15. PMID : 30985928.

¹² OMS. 2022. Risk of medication errors with tranexamic acid injection resulting in inadvertent intrathecal injection. Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://www.who.int/news/item/16-03-2022-risk-of-medication-errors-with-tranexamic-acid-injection-resulting-in-inadvertent-intrathecal-injection>.

¹³ The U.S. Food and Drug Administration. 2020. FDA alerts healthcare professionals about the risk of medication errors with tranexamic acid injection resulting in inadvertent intrathecal (spinal) injection. Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-healthcare-professionals-about-risk-medication-errors-tranexamic-acid-injection-resulting>.

POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. L'approvisionnement doit être réalisé auprès de sources de confiance, à savoir des fabricants présélectionnés par l'OMS, approuvés par une SRA ou recommandés par un comité d'experts et justifiant de la fourniture de produits de qualité par le passé.
2. Les acheteurs doivent concentrer leurs efforts sur la qualité du produit afin de s'assurer de sa stérilité et de son innocuité pour les patients.

POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

Caractéristiques du produit

Les solutions injectables d'acide tranexamique doivent être conformes aux spécifications de qualité détaillées dans la section « [Caractéristiques du produit](#) » ci-dessous.

Conditionnement et étiquetage

Le système de fermeture du contenant (ampoule) doit être suffisamment étanche pour préserver la stérilité du produit tout au long de sa durée de conservation.

L'achat d'ampoules de 10 ml dosées à 100 mg/ml est recommandé, conformément aux préconisations de la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS.

L'annexe du présent document contient des informations supplémentaires concernant le conditionnement et l'étiquetage.

Stockage, transport et distribution

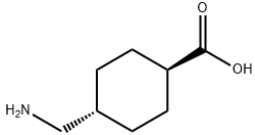
L'acide tranexamique doit être stocké de manière sûre afin de garantir que les ampoules ne risquent pas de se briser ou de fuir, ce qui compromettrait leur stérilité. Ces produits sont stables à température ambiante, et il n'est donc pas nécessaire de les conserver dans la chaîne du froid.

Dans les établissements cliniques, l'acide tranexamique est souvent conservé à proximité immédiate d'autres médicaments, notamment d'anesthésiques locaux indiqués pour l'analgésie spinale (pour réaliser une césarienne, par exemple). La présentation de certains de ces anesthésiques étant proche de celle de la solution injectable d'acide tranexamique (ampoule transparente contenant une solution transparente), l'injection involontaire d'acide tranexamique par voie intrathécale est possible. Ce type d'erreur peut avoir des conséquences graves : convulsions, arythmies cardiaques, paraplégie, séquelles neurologiques irréversibles, voire décès. Par conséquent, les professionnels de santé doivent suivre les recommandations suivantes de la FDA des États-Unis pour éviter ces erreurs d'injection :

- Stockez les solutions injectables d'acide tranexamique séparément des autres médicaments, avec leurs étiquettes visibles, pour ne pas avoir à les identifier par leur seule apparence.

Acide tranexamique

- Ajoutez une étiquette d'avertissement supplémentaire sur toutes les étiquettes des ampoules d'acide tranexamique indiquant que le produit doit être administré par voie intraveineuse.
- Vérifiez l'étiquette de l'ampoule pour vous assurer de choisir et d'administrer le bon produit.
- Scannez les code-barres lors du remplissage des armoires à pharmacie et de la préparation ou de l'administration du produit.

Nom du médicament	Solution injectable d'acide tranexamique
Nom chimique	Acide tranexamique (acide 4-(méthylamino)cyclohexanecarboxylique)
Structure chimique	$C_8H_{15}NO_2$ 
Forme pharmaceutique	Solution stérile injectable Solution limpide, incolore
Composition qualitative et quantitative	<p>La solution injectable d'acide tranexamique est une solution stérile d'acide tranexamique dissoute dans de l'eau pour préparations injectables. Elle contient 100 mg d'acide tranexamique par ml.</p> <p>Son excipient habituel est l'eau pour préparations injectables.¹⁴ Toutefois, certaines formulations peuvent également utiliser de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.</p>
Conditionnement et présentation	La liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS recommande l'achat d'ampoules de 10 ml dosées à 100 mg/ml.

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une autorité de réglementation affiliée offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de tels produits, les médicaments issus de sources de confiance, comme des fabricants agréés par les agences des Nations Unies, peuvent être envisagés. Enfin, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué dans le [module II](#).

Produits présélectionnés par l'OMS

En juin 2022, aucune solution injectable d'acide tranexamique n'est présélectionnée par l'OMS. Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles au moment de l'achat à l'adresse <https://extranet.who.int/pqweb/medicines/prequalified-lists/finished-pharmaceutical-products>.

¹⁴ Sur la base de la formulation d'un produit d'origine (Cyklokapron)[®].

Produits approuvés par une autorité stricte de réglementation des médicaments

Tableau T-13. Exemples d'ampoules d'acide tranexamique de 10 ml dosées à 100 mg/ml et approuvées par une autorité de réglementation des médicaments

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Solution injectable d'acide tranexamique dosée à 100 mg/ml	MHRA (Royaume-Uni)	Accord Healthcare Ltd, Royaume-Uni	PL 20075/0451	Ampoule en verre de type I de 10 ml	2 ans	Ce dispositif médical ne nécessite aucune condition de stockage particulière.
Solution injectable/pour perfusion d'acide tranexamique dosée à 100 mg/ml	MHRA (Royaume-Uni)	Ibigen S.r.l., Italie	PL 31745/0028	Ampoule en verre de type I de 10 ml	3 ans	Ne pas réfrigérer ou congeler.
Solution injectable d'acide tranexamique dosée à 100 mg/ml	MHRA (Royaume-Uni)	Milpharm Ltd, Royaume-Uni	PL 16363/0476	Ampoule en verre de type I de 10 ml	3 ans	Ce dispositif médical ne nécessite aucune condition de stockage particulière.
Solution injectable/pour perfusion d'acide tranexamique dosée à 100 mg/ml	MHRA (Royaume-Uni)	Stargen UK Ltd, Royaume-Uni	PL 21844/0031	Ampoule en verre de type I de 10 ml	3 ans	Ce dispositif médical ne nécessite aucune condition de stockage particulière.
Solution injectable Cyklokapron® dosée à 100 mg/ml	USA FDA	Pfizer, États-Unis	NDA #019281	Ampoule en verre unidose de 10 ml	Non spécifié	Stocker entre 20 et 25 °C. Des écarts temporaires compris entre 15 et 30 °C sont autorisés [cf. USP, Température ambiante contrôlée].

Acide tranexamique

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Ampoule de solution injectable d'acide tranexamique 1 000 mg/10 ml Cyklokapron®	TGA (Australie)	Pfizer Australia Pty Ltd (Australie)	AUST R 166415	Ampoule en verre de type I de 10 ml	3 ans	Stocker à moins de 25 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.
				Ampoule PEBD de 10 ml	2 ans	
Ampoule de solution injectable d'acide tranexamique 1 000 mg/10 ml Tranexamic-AFT	TGA (Australie)	AFT Pharmaceuticals Pty Ltd, Australie	AUST R 228945	Ampoule en verre de type I de 10 ml	2 ans	Stocker à moins de 25 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.
Ampoule de solution injectable d'acide tranexamique 1 000 mg/10 ml TRANEXAMIC ACID JUNO	TGA (Australie)	Juno Pharmaceuticals Pty Ltd, Australie	AUST R 222348	Ampoule en verre de type I de 10 ml	2 ans	Stocker à moins de 25 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

Remarque : de nombreuses solutions injectables d'acide tranexamique dosées à 100 mg/ml et approuvées par la FDA des États-Unis (par exemple celles fournies par Fresenius Kabi, Mylan, Exela Pharma et d'autres) ne figurent pas dans la liste ci-dessus, car elles sont vendues sous forme de flacons en verre de 10 ml, une présentation différente de celles recommandées par l'OMS.

Il est à noter que la liste ci-dessus des produits approuvés par une SRA n'est pas exhaustive. Elle est susceptible d'être modifiée au cours du temps. Lorsqu'un fabricant affirme qu'un produit est approuvé par une SRA, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l'autorisation de mise sur le marché émise par la SRA de référence
- Informations sur le produit approuvé (par exemple, résumé des caractéristiques du produit, notice d'information du produit et étiquetage par l'autorité de réglementation de référence) ;
- Une déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment mais sans s'y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l'emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par l'autorité de réglementation de référence ;
- Échantillon du produit

L'acheteur peut vérifier les informations fournies sur les sites Web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- MHRA (Royaume-Uni) : <https://products.mhra.gov.uk/>
- Autorités réglementaires de l'Union européenne : https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/union-register/member-states-registers-nationally-authorized-medicinal-products_en
- Swissmedic : <https://www.swissmedicinfo.ch/> et <https://www.swissmedicinfo.ch/>
- Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

Produits connexes

D'autres présentations sont disponibles pour les solutions injectables d'acide tranexamique :

- Ampoule de 5 ml dosée à 100 mg/ml
- Flacon de 10 ml dosé à 100 mg/ml

Ces présentations sont utilisées pour les mêmes indications, aux mêmes dosages et avec le même mode d'administration. Toutefois, il est important de noter que la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS recommande l'achat d'ampoules de 10 ml dosées à 100 mg/ml pour faciliter le traitement de l'HPP, qui demande l'administration par voie intraveineuse d'une dose fixe de 1 g pour 10 ml, à raison de 1 ml par minute (c.-à-d. sur une période de 10 minutes). Une seconde dose de 1 g doit être administrée par la même voie si le saignement persiste après 30 minutes.¹

Lorsqu'il est nécessaire d'acheter une présentation en flacon, il est important de s'assurer que le flacon en verre respecte les spécifications officinales telles que l'USP<660> et l'USP<1660>, que le bouchon en caoutchouc respecte les spécifications officinales telles que l'USP<381> et

¹ Organisation mondiale de la Santé. 2017. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. Genève : OMS. Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259374/9789241550154-eng.pdf>.

l'USP<87>/<88>, et que le matériau du flacon ne comporte pas de 2-mercapto benzothiazoles (2-MCBT) et de nitrosamines.

Par ailleurs, l'acide tranexamique est aussi disponible sous la forme de comprimés de 500 mg. Cette présentation est indiquée pour le traitement de l'angioedème bradykinique héréditaire et de l'hyphéma (prise brève), chez les patients souffrant d'une anomalie de la coagulation chronique et devant subir une intervention chirurgicale mineure, ainsi que chez les patientes souffrant de ménorragies.

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



La solution injectable d'acide tranexamique est stable à température ambiante et ne nécessite pas un stockage dans la chaîne du froid. Elle ne court que peu de risque de dégradation majeure liée à la chaleur si sa fabrication, son conditionnement, sa stérilisation et son scellage ont été réalisés correctement.

Durée de conservation : 2 à 3 ans, variable selon le fabricant. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.

Conditions de stockage : Ne pas stocker à plus de 30 °C. Ne pas congeler.

La solution injectable d'acide tranexamique est un produit très stable. Une étude conduite par Guzman et al.² a démontré que l'acide tranexamique garde ses propriétés fonctionnelles au bout de 12 semaines de stockage à des températures comprises entre -20 °C et 50 °C. Cette « fonctionnalité » est définie comme la capacité de l'acide tranexamique à inhiber totalement la fibrinolyse de plasma pauvre en plaquettes induite par la streptokinase. Par ailleurs, l'acide tranexamique est resté chimiquement stable après 12 semaines de stockage à des températures comprises entre 4 °C et 50 °C, et après jusqu'à 4 semaines à -20 °C, d'après des analyses par chromatographie en phase liquide haute performance. Toutefois, la congélation est à éviter, car des fêlures ont été constatées sur les ampoules au bout de 1 semaine.

En outre, Loner et al.³ ont constaté que l'acide tranexamique restait stable malgré des fluctuations de température extrêmes (sept jours de cycles de gel/dégel ou chauffage) et ne présentait pas de dégradation significative.

L'acide tranexamique n'est pas sensible à la lumière.^{4,5,6}

² de Guzman, R., Polykratis, IA., Sondeen, JL., Darlington, DN., Cap, AP., and Dubick, MA. 2013. « Stability of tranexamic acid after 12-week storage at temperatures from -20°C to 50°C ». *Prehosp Emerg Care* 17(3): 394–400. DOI: 10.3109/10903127.2013.792891.

³ Loner, C., Estephan, M., Davis, H., Cushman, J., and Acquisto, N. 2019. « Effect of fluctuating extreme temperatures on tranexamic acid ». *Prehospital and Disaster Medicine* 34(3): 340–342. DOI:10.1017/S1049023X19004308.

⁴ Medicines Evaluation Board. 2015. Public assessment report of Tranexaminezuur Sandoz 100 mg/ml, solution for injection (NL/H/3153/001/DC). Consultable (en anglais) à l'adresse : <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/h115236.pdf>.

⁵ Food and Drug Administration. 2009. Environmental assessment: Application number 22-430. Consultable (en anglais) à l'adresse : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022430s000ea.pdf.

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Le produit doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée (pharmacopée américaine (USP) ou britannique (BP), par exemple), en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'agence d'approvisionnement ou d'un organisme équivalent. Les paramètres de test et les critères d'acceptation des deux pharmacopées sont similaires, à l'exception du dosage, des substances liées et/ou des limites d'endotoxines bactériennes.

Tableau T-14. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables à la solution injectable d'acide tranexamique

Test	Critère d'acceptation	Méthode analytique
Aspect	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Inspection visuelle
Identification	Le spectre infrarouge de la solution testée correspond à celle de la solution de référence.	USP<197K>
(a) Spectroscopie infrarouge		
b) CLHP	Le temps de rétention du pic principal de la solution testée correspond à celui de la solution de référence, obtenue dans le dosage.	USP<621>
pH	6,5–8,0	USP<791>
Dosage	90–110 %	CLHP, USP<621>
Impuretés	Toute impureté non spécifiée : 0,1 % maximum Impuretés totales :* 0,5 % maximum	CLHP, USP<621>
Endotoxines bactériennes	Ne dépassant pas 0,5 unité USP d'endotoxine par mg d'acide tranexamique	USP<85>
Stérilité	Stérile	USP<71>
Volume extractible	Conforme	USP<1>
Particules	Répond aux exigences pour les injections de faible volume	USP<788>

* Hors impuretés de fabrication présentes dans la substance médicamenteuse, par exemple le composé C lié à l'acide tranexamique (acide (RS)-4-(aminométhyl)cyclohex-1-enecarboxylique chlorhydrique) ; acide 4-(aminométhyl)benzoïque ; acide cis-4-(aminométhyl)cyclohexanecarboxylique ; acide trans,trans-4,4'-[iminobis(méthylène)]dicyclohexanecarboxylique

⁶ Huang, H., Liu, H., Zhou, H., Liang, Z., Song, D., Zhang, Y., Huang, W., Zhao, X., Wu, B., Ye, G., and Huang, Y. 2019. « Drug-release system of microchannel transport used in minimally invasive surgery for hemostasis ». *Drug Des Devel Ther* 13: 881–896. DOI: 10.2147/DDDT.S180842.

Tableau T-15. Spécifications de la pharmacopée britannique applicables à la solution injectable d'acide tranexamique

Test	Critère d'acceptation	Méthode analytique
Aspect	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Inspection visuelle
Identification (IR)	Le spectre infrarouge de la solution testée correspond à celle de la solution de référence.	Annexe II A
pH	6,5–8,0	Annexe V L
Dosage	95–105 %	CLHP, Annexe III D
Substances liées**	Impureté A : 1 % maximum Impureté B : 0,5 % maximum Impureté C : 0,1 % maximum Impureté D : 0,1 % maximum Toute autre impureté : 0,1 % maximum Impuretés totales : 2,0 % maximum	CLHP, Annexe III D
Endotoxines bactériennes	Moins de 35 IU/ml	Annexe XIV C
Stérilité	Stérile	Annexe XVI A
Volume extractible	Conforme	Annexe XII C5
Particules	Conforme	Annexe XIII A

** Impureté A = Acide(1*r*,4*r*,1'*r*,4'*r*)-4,4'-[azanediylbis(méthylène)]di(cyclohexane-1-carboxylique)
 Impureté B = Acide(1*s*,4*s*)-4-(aminométhyl)cyclohexane-1-carboxylique
 Impureté C = Acide(4*RS*)-4-(aminométhyl)cyclohex-1-ene-1-carboxylique
 Impureté D = Acide 4-(aminométhyl)benzoïque

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

- Traitement de l'HPP
- Traitement des patients adultes victimes de traumatismes à risque élevé d'hémorragie

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

Traitement de l'HPP

Utiliser la solution injectable d'acide tranexamique dans les 3 heures suivant l'accouchement et dès que possible après la survenue de l'HPP. Ne pas administrer l'acide tranexamique plus de 3 heures après la naissance, sauf en cas de reprise du saignement intervenant dans les 24 heures suivant l'administration de la première dose.

L'acide tranexamique doit être administré par voie intraveineuse en une dose fixe de 1 g pour 10 ml (100 mg/ml), à raison de 1 ml par minute (c.-à-d. sur une période de 10 minutes). Une seconde dose de 1 g doit être administrée par la même voie si le saignement persiste après 30 minutes ou reprend dans les 24 heures suivant la première dose.

Une injection intraveineuse progressive sur 10 minutes est nécessaire, car l'injection d'un bolus peut entraîner une hypotension transitoire.

Traitement des patients adultes victimes de traumatismes à risque élevé d'hémorragie

Traitement standard de la fibrinolyse locale : de 0,5 g (5 ml) à 1 g (10 ml) d'acide tranexamique par injection ou perfusion intraveineuse lente (1 ml/minute) deux à trois fois par jour.

Traitement standard de la fibrinolyse systémique : 1 g (10 ml) d'acide tranexamique par injection ou perfusion intraveineuse lente (1 ml/minute) toutes les 6 à 8 heures, jusqu'à l'équivalent de 15 mg/kg de poids corporel.

Insuffisance rénale : l'insuffisance rénale fait courir un risque d'accumulation du produit. Par conséquent, l'utilisation d'acide tranexamique est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (voir aussi la section « [Contre-indications](#) » ci-dessous). Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée, le dosage d'acide tranexamique doit être adapté en fonction du taux de créatinine sérique :

Tableau T-16. Dosage de l'acide tranexamique chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée

Créatinine sérique (micromol/l)	mg/10 ml	Posologie IV	Administration
120 à 249	1,35 à 2,82	10 mg/kg de poids corporel	Toutes les 12 heures
250 à 500	2,82 à 5,65	10 mg/kg de poids corporel	Toutes les 24 heures
Supérieur à 500	Supérieur à 5,65	5 mg/kg de poids corporel	Toutes les 24 heures

Insuffisance hépatique : aucun ajustement du dosage n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Les professionnels de santé doivent veiller à injecter l'acide tranexamique par voie intraveineuse exclusivement. Des cas de confusion entre l'acide tranexamique et un anesthésique obstétrique spinal ont été rapportés. Ces erreurs ont entraîné une administration intrathécale involontaire, qui peut engendrer des effets indésirables graves. Par conséquent, il est nécessaire de faire preuve d'une vigilance particulière lors de l'injection d'acide tranexamique pour éviter les erreurs médicales.

Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients du produit
- Thrombose veineuse ou artérielle aiguë (voir la section « Avertissements spécifiques et précautions d'emploi » ci-dessous)
- Troubles de la fibrinolyse après une coagulopathie de consommation, hormis chez les patients présentant une activation prédominante du système fibrinolytique avec hémorragie grave (voir la section « Avertissements spécifiques et précautions d'emploi » ci-dessous)
- Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation)
- Antécédents de convulsions
- Injection intrathécale et intraventriculaire, application intracérébrale (risque d'œdème cérébral et de convulsions)

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

Les indications et méthodes d'administration présentées ci-dessous doivent être suivies à la lettre :

- Les injections et perfusions intraveineuses doivent être administrées très progressivement (1 ml par minute au maximum).
- L'acide tranexamique ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

Convulsions

Des cas de convulsions associés au traitement par acide tranexamique ont été signalés. En contexte de pontage coronarien, la plupart de ces cas ont fait suite à l'injection d'acide tranexamique par voie intraveineuse à des dosages élevés. Le respect de dosages plus faibles

permet d'atteindre une incidence de convulsions post-opératoires identique à celle des patients non traités.

Anomalies de la vision

Il convient de porter une attention particulière à l'apparition d'anomalies de la vision, notamment perte d'acuité, vision floue et dégradation de la perception des couleurs. Si nécessaire, le traitement doit alors être interrompu. Des examens ophtalmologiques (tests de l'acuité et de la perception des couleurs, fonds d'œil, vérification du champ visuel, etc.) sont indiqués en cas de traitement continu et prolongé par acide tranexamique. En cas d'évolutions ophtalmologiques pathologiques, en particulier en cas d'apparition d'affections de la rétine, le médecin doit déterminer, au cas par cas et en collaboration avec un spécialiste, s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

Hématurie

Une hématurie liée aux voies urinaires supérieures est associée à un risque d'obstruction urétérale.

Événements thromboemboliques

Avant la mise en place d'un traitement par acide tranexamique, il convient d'évaluer les facteurs de risque associés à des événements thromboemboliques. Chez les patients présentant des antécédents d'événements thromboemboliques ou dont la famille présente une incidence accrue de tels événements (patients présentant un risque élevé de thrombophilie), l'acide tranexamique ne doit être utilisé qu'en cas d'impératif médical, après consultation d'un médecin expérimenté en hémostase et sous supervision médicale stricte (voir la section « Contre-indications » ci-dessus).

L'acide tranexamique doit être administré en prenant des précautions particulières chez les patientes prenant des contraceptifs oraux en raison du risque accru de thrombose (voir la section « Interactions médicamenteuses et autres interactions » ci-dessous)

Coagulation intravasculaire disséminée

Les patients souffrant de coagulation intravasculaire disséminée ne doivent dans la plupart des cas pas recevoir d'acide tranexamique (voir la section « Contre-indications » ci-dessus). Seuls ceux présentant une activation prédominante du système fibrinolytique avec une hémorragie grave doivent être traités par acide tranexamique. Leur profil hématologique présente généralement les caractéristiques suivantes : réduction du temps de lyse de l'euglobuline, allongement du temps de Quick, réduction de la concentration plasmatique de fibrinogène, des facteurs V et VIII, de la fibrinolysine issue du plasminogène et de l'alpha-2 macroglobuline, concentration plasmatique normale de P et du complexe P (complexe prothrombinique), c'est-à-dire les facteurs II (prothrombine), VIII et X, concentration plasmatique élevée de produits de la dégradation du fibrinogène, nombre de plaquettes normal. Ces indications partent du principe que l'état de l'affectation sous-jacente n'entraîne pas lui-même une modification des différentes caractéristiques de ce profil. Dans de tels cas aigus, une dose unique de 1 g d'acide tranexamique suffit généralement à contrôler le saignement. L'administration d'acide tranexamique chez un patient souffrant de coagulation intravasculaire disséminée ne doit être envisagée que si les laboratoires et spécialistes en hématologie appropriés sont disponibles.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Tout traitement anticoagulant concomitant doit être réalisé sous la stricte supervision d'un médecin spécialisé dans le domaine.

Les produits médicaux influant sur l'hémostase doivent être administrés avec précaution chez les patients traités à l'acide tranexamique. En effet, comme les œstrogènes, ces produits pourraient accroître le risque de thrombose. De plus, l'action antifibrinolytique du médicament peut être annulée par des médicaments thrombolytiques.

Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe que peu voire aucune donnée portant sur l'utilisation de l'acide tranexamique chez la femme enceinte. Par conséquent, et même si les études chez l'animal n'ont montré aucun effet tératogène, il est recommandé par précaution de ne pas administrer d'acide tranexamique pendant le premier trimestre de grossesse.

Des données cliniques limitées sur l'utilisation d'acide tranexamique dans différents contextes cliniques hémorragiques au cours des deuxième et troisième trimestres n'ont pas montré d'effet délétère sur le fœtus.

L'acide tranexamique peut être utilisé tout au long de la grossesse seulement si l'avantage attendu justifie le risque.

Allaitement

L'acide tranexamique est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant les effets de l'acide tranexamique sur la fertilité humaine.

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

Aucune étude sur la capacité à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée.

Effets indésirables

Les effets indésirables signalés lors des études cliniques et issues de la pharmacovigilance sont répertoriés ci-dessous. Ils sont regroupés par classe de systèmes d'organes.

Tableau T-17. Liste tabulée des effets indésirables de l'acide tranexamique

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	FRÉQUENTS ≥ 1/100 à < 1/10	PEU FRÉQUENTS ≥ 1/1,000 à < 1/100	FRÉQUENCE NON CONNUE (les données disponibles ne permettent pas de réaliser une estimation)
Troubles du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie
Troubles du système nerveux			Convulsions, en particulier en cas d'utilisation inappropriée (voir les sections « <u>Contre-indications</u> » et « <u>Avertissements spécifiques et précautions d'emploi</u> » ci-dessus)
Troubles de la vision			Anomalies de la vision, notamment dégradation de la perception des couleurs
Troubles vasculaires			Malaise avec hypotension, avec ou sans perte de conscience (en général à la suite d'une injection intraveineuse trop rapide, de manière exceptionnelle après administration par voie orale) Thrombose artérielle ou veineuse sans site privilégié
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée Vomissements Nausées		
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés		Dermatite allergique	

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Les signes et symptômes d'un surdosage peuvent inclure vertiges, céphalées, hypotension et convulsions. Il a été montré que les convulsions tendent à devenir plus fréquentes avec l'augmentation de la dose. La prise en charge d'un surdosage consiste en un traitement symptomatique.

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Les informations de la présente annexe ont pour but d'aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de réaliser une présélection complète de solutions injectables d'acide tranexamique. Lors de l'évaluation de l'intégralité de la documentation de la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations spécifiques suivantes concernant les solutions injectables d'acide tranexamique.

Principe actif

En juin 2022, aucun principe actif d'acide tranexamique n'est présélectionné par l'OMS.

Cinq fabricants du principe actif ont obtenu un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP), confirmant qu'il présente une qualité suffisante pour être utilisé dans des médicaments.

Tableau T-18. Fabricants du principe actif d'acide tranexamique disposant d'un certificat CEP

Substance	Détenteur du certificat	Numéro de certificat	Date de mise sur le marché	Type
Acide tranexamique (monographie 875)	Shilpa Medicate Ltd. Raichur, Inde	R0-CEP 2018-048-Rev 00	08/08/2019	Substance chimique
Acide tranexamique (monographie 875)	Kyowa Pharma Chemical Co., Ltd. Takaoka, Japon	R1-CEP 2012-271-Rev 01	30/04/2020	Substance chimique
Acide tranexamique (monographie 875)	Asahi Kasei Finechem Co., Ltd. Osaka, Japon	R1-CEP 2008-186-Rev 01	05/05/2020	Substance chimique
Acide tranexamique (monographie 875)	Hunan Dongting Pharmaceutical Co., Ltd. Changde, Chine	R1-CEP 2006-142-Rev 02	27/08/2020	Substance chimique
Acide tranexamique (monographie 875)	Ami Lifesciences Private Ltd. Karakhadi, Inde	R0-CEP 2019-250-Rev 02	04/04/2022	Substance chimique

Les autres fabricants du principe actif de l'acide tranexamique doivent prouver leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication et fournir la documentation concernant la qualité de leur principe actif conformément aux directives de l'OMS¹.

¹ OMS. 2012. « Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part. » Annexe 4. *Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques*. 46^e rapport. Série de rapports techniques, N° 970. Genève : OMS.

Les spécifications du principe actif (acide tranexamique) doivent être conformes à la monographie d'une pharmacopée (Ph.Eur./BP ou USP). Elles doivent également comporter des tests/limites supplémentaires pour les solvants résiduels et les endotoxines bactériennes. Si le principe actif doit être utilisé dans la fabrication aseptique de la solution injectable d'acide tranexamique sans autre procédure de stérilisation appropriée, il doit satisfaire au test de stérilité.

L'acide tranexamique est hygroscopique. Il doit donc être stocké dans un conteneur hermétique, à une température maximale de 30 °C. S'il est stérile, il doit être stocké dans un conteneur stérile, hermétique et doté d'un témoin d'intégrité.

Excipients

L'excipient habituel de l'acide tranexamique est l'eau pour préparations injectables.² Toutefois, certaines formulations peuvent également utiliser de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Ces excipients ne posent aucun problème particulier. Aucun excipient susceptible de transmettre l'EST/ESB n'est utilisé.

Processus de fabrication

La solution injectable d'acide tranexamique est un produit simple à fabriquer, le processus de stérilisation et la stérilité du site de production étant les principaux problèmes de qualité susceptibles d'être rencontrés.

La solution injectable d'acide tranexamique est fabriquée suivant un processus standard, mené dans des conditions d'asepsie appropriées et comportant les étapes suivantes : préparation de la solution (avec ajustement du pH si nécessaire), filtration, remplissage et scellage des ampoules. En dernier lieu, une stérilisation à la vapeur par autoclavage des ampoules remplies est effectuée. L'espace libre des ampoules doit être remplacé par de l'azote au cours du processus de remplissage afin d'empêcher l'oxydation du principe actif. Il convient de définir des paramètres opérationnels satisfaisants, ainsi que des contrôles intégrés au processus à chaque étape de la fabrication.

Pour la stérilisation sous autoclave, il convient de fournir des informations telles que la plage F_0 , la plage de températures et le temps de séjour maximal pour le produit pharmaceutique fini ainsi que le système de fermeture du contenant. Il n'est pas nécessaire de fournir des justifications détaillées pour des cycles d'autoclavage standard à 121 °C sur une durée de 15 minutes ou plus, mais il convient de le faire pour des cycles à température basse ou élevée sur des durées d'exposition réduites.

Un protocole d'homologation du processus de fabrication pour la validation des trois premiers lots produits à l'échelle industrielle doit être soumis, ainsi que des rapports complets de validation des processus stériles pour trois cycles/séries. Si le fabricant produit déjà des lots à l'échelle industrielle, les données complètes de validation portant sur la production d'au moins trois (3) lots consécutifs fabriqués à cette échelle doivent être fournies.

² Sur la base de la formulation d'un produit d'origine (Cyklokapron)[®].

Remarque : le risque de présence potentielle d'impuretés élémentaires dans le produit médicamenteux fini doit être évalué conformément à la « Directive ICH Q3D relative aux impuretés élémentaires ». Les sources d'impuretés élémentaires comprennent le principe actif, les excipients, les utilités en contact direct avec le produit ou les équipements de fabrication (air comprimé, eau, etc.), les équipements de fabrication et le système de fermeture du contenant. En fonction de l'évaluation des risques et des résultats des lots ayant fait l'objet d'une évaluation des impuretés élémentaires pertinentes, il peut ne pas être nécessaire de procéder à des tests de routine sur le produit final.

Conditionnement

Des ampoules en verre neutre de type I doivent être utilisées.

L'adéquation du contenant doit être démontrée, et notamment les caractéristiques suivantes :

Sécurité

- Les matériels doivent respecter les spécifications officinales telles que l'USP<660> et l'USP<1660>. Le lavage et la stérilisation/dépyrogénéation, le cas échéant, doivent être étayés par des données de validation du processus.

Protection

- L'intégrité du contenu en termes de contamination microbienne doit être démontrée par des méthodes microbiennes, de pénétration de colorants, ou par les autres méthodes suivantes :
 - test ponctuel présenté dans le cadre de développement du produit ;
 - tests d'étanchéité de routine effectués dans le cadre de la fabrication du produit.

Spécifications en matière de bioéquivalence

Une dispense de démonstration de bioéquivalence peut être demandée, conformément à la série des rapports techniques de l'OMS n° 1003, qui indique qu'aucune étude de bioéquivalence n'est nécessaire lorsque le produit pharmaceutique doit être administré de manière parentérale (par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, p. ex.), sous forme de solution aqueuse contenant la même substance active dans une concentration molaire identique à celle du produit de référence et contenant des excipients identiques ou similaires dans des concentrations comparables à celles du produit de référence.

Le produit de référence approprié est le Cyklokapron® (solution injectable d'acide tranexamique dosée à 100 mg/ml, Pharmacia and UpJohn Co/Pfizer). La composition du produit proposé doit être identique à celle du produit de référence.

GENTAMICINE

INJECTABLE, 10 MG/ML EN FLACONS DE 2 ML
ET 40 MG/ML EN FLACONS DE 2 ML

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

La gentamicine injectable est recommandée par l’OMS dans le traitement de la pneumonie communautaire (sévère), de la malnutrition aiguë sévère avec complications ainsi que du sepsis chez le nouveau-né et l’enfant. Elle est également considérée comme un médicament essentiel pour la santé infantile par la Commission des Nations Unies sur les produits d’importance vitale.

La gentamicine injectable se présente sous forme de solution aqueuse de sulfate de gentamicine, généralement disponible en flacons de 2 ml ou en ampoules en deux concentrations (10 mg/ml ou 40 mg/ml). La gentamicine est également disponible en gouttes oculaires pour les infections ophtalmiques, en gouttes auriculaires pour les infections des oreilles et sous forme de pommade topique pour les infections cutanées.

Ce guide porte uniquement sur la présentation décrite dans la liste de l’OMS des médicaments essentiels pédiatriques (EMLc), à savoir la gentamicine injectable 10 mg/ml et 40 mg/ml (sous forme de sulfate) en flacon de 2 ml.

POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. L'achat doit être réalisé auprès de sources de confiance, à savoir les fabricants qui produisent de la gentamicine injectable approuvée par une autorité de réglementation ou acceptée par le Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF), et des fabricants justifiant de la fourniture de produits de qualité par le passé.
2. Les acheteurs doivent concentrer leurs efforts sur la qualité du produit afin de s'assurer de son innocuité pour les patients.

POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

Caractéristiques du produit

Le produit doit se conformer aux caractéristiques de qualité détaillées dans l'Annexe.

Conditionnement et étiquetage

La gentamicine injectable doit être achetée sous forme de flacons, conformément à la recommandation de la liste EMLc de l'OMS : 10 mg/ml et 40 mg/ml (sous forme de sulfate) en flacons de 2 ml. Pour des posologies néonatales classiques, il est possible d'obtenir environ deux doses à partir d'un flacon de 10 mg/ml et jusqu'à huit doses à partir d'un flacon de 40 mg/ml. Il est à noter que certains produits approuvés par une autorité de réglementation peuvent se présenter sous forme d'ampoule. Dans ce cas, tous les médicaments non consommés immédiatement doivent être jetés car ils ne peuvent pas être refermés hermétiquement.

Le système de fermeture du contenant (flacon et bouchon en caoutchouc) doit être suffisamment étanche pour préserver la stérilité du produit tout au long de sa durée de conservation.

Il existe des ampoules pédiatriques pour les injections intramusculaires chez le nouveau-né, mais les volumes sont inférieurs avec une ampoule de 80 mg/2 ml (moins douloureuse pour le patient). Dans ce cas, l'achat de seringues et d'aiguilles d'une taille adaptée aux nouveau-nés doit être envisagé.

Remarque : En raison des calculs nécessaires pour définir le volume de dose par poids du nourrisson, les professionnels de santé de premier niveau peuvent éprouver des difficultés à déterminer la quantité correcte de solution à administrer. Il vaut mieux utiliser une seringue avec graduation personnalisée (la seringue de 1 ml avec graduations de 0,2 étant la plus adaptée à l'administration de gentamicine). Les professionnels de santé peuvent donc utiliser à cet effet une seringue graduée de 1 ml. Selon une analyse bibliographique, les spécifications portant sur les seringues et figurant dans le tableau ci-dessous sont optimales pour l'administration intramusculaire de gentamicine chez le nouveau-né¹.

¹ Viabilité des seringues avec graduation personnalisée pour l'administration de gentamicine dans le traitement externe du sepsis néonatal. Informations disponibles à l'adresse [http://www.path.org/publications/files/PATH dt cust syringe br.pdf](http://www.path.org/publications/files/PATH_dt_cust_syringe_br.pdf).

ÉLÉMENT	PLAGE OPTIMALE
Gauge	22-25 G
Longueur de l'aiguille	16-25 mm
Graduations	< 0,1 ml
Volume	≥ 1 ml

L'annexe du présent document contient des informations supplémentaires concernant le conditionnement et l'étiquetage.

Stockage, transport et distribution

Les acheteurs doivent s'assurer auprès des fabricants que les données de stabilité sont compatibles avec la durée de conservation et les conditions de stockage prévues.

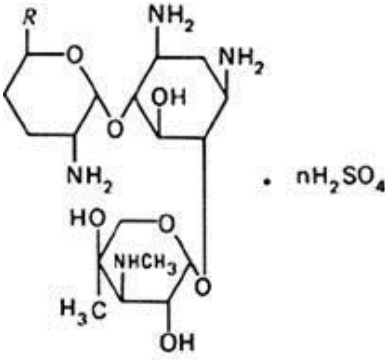
Il n'est pas nécessaire de conserver la gentamicine injectable dans la chaîne du froid, mais il faut la stocker à une température inférieure à 25 °C.

Les acheteurs doivent s'assurer que le produit est stocké en toute sécurité, de manière à ce que les flacons ne se brisent pas et ne fuient pas, ce qui compromettrait leur stérilité.

La section « Stockage, stabilité et dégradation » du présent document contient des informations supplémentaires sur les spécifications relatives au stockage du produit fini misoprostol.

Autres éléments à prendre en considération

La gentamicine injectable doit être fabriquée dans une installation stérile.

Nom du médicament	Gentamicine injectable
Nom chimique	Sulfate de gentamicine Le sulfate de gentamicine est le sel de sulfate des énantiomères C ₁ , C ₂ et C _{1a} de la gentamicine, produits par le développement de la <i>Micromonospora purpurea</i> .
Structure chimique	<p>C₆₀H₁₂₅N₁₅O₂₅S</p>  <p>Gentamicine \xrightarrow{R}</p> <p>C₁ H₃C—HN—C—H CH₃</p> <p>C₂ H₂N—C—H CH₃</p> <p>C_{1a} CH₂NH₂ </p>
Forme pharmaceutique	Solution stérile injectable Solution limpide, incolore
Composition qualitative et quantitative	<p>La gentamicine injectable est une solution stérile de sulfate de gentamicine dissoute dans l'eau pour préparations injectables.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Gentamicine injectable 10 mg/ml : chaque flacon (2 ml) contient du sulfate de gentamicine équivalent à 20 mg de gentamicine base. – Gentamicine injectable 40 mg/ml : chaque flacon (2 ml) contient du sulfate de gentamicine équivalent à 80 mg de gentamicine base. <p>Liste des excipients² :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chlorure de sodium – Eau pour préparations injectables – Acide sulfurique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) <p>Certaines formulations peuvent contenir les excipients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Méthylparabène (conservateur) – Propylparabène (conservateur) – Métabisulfite de sodium (antioxydant) – Édétate disodique (agent chélateur)
Conditionnement et présentation	La liste des médicaments essentiels pédiatriques établie par l'OMS mentionne deux présentations : 10 mg/ml et 40 mg/ml en flacons de 2 ml pour la gentamicine injectable. Toutefois, certains fabricants commercialisent le produit conditionné dans des ampoules de verre.

² Sur la base d'un produit d'origine (Cidomycin)[®].

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une SRA offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et approuvés par une SRA ou de produits recommandés par un comité d'experts, l'achat de médicaments provenant de sources de confiance (fabricants agréés par les agences des Nations Unies, par exemple) peut être envisagé. Enfin, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué dans le [module II](#).

Produits présélectionnés par l'OMS

La gentamicine ne fait pas partie du Programme de présélection de l'OMS. Il n'existe donc pas de produits à base de gentamicine présélectionnés par l'OMS.

Produits approuvés par une SRA

Tableau G-I. Exemples de gentamicine injectable approuvée par une autorité de réglementation : 10 mg/ml, 40 mg/ml (sous forme de sulfate) en flacons ou ampoules de 2 ml

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Sulfate de gentamicine ÉQ. 40 mg base/ml ÉQ. 10 mg base/ml	FDA (États-Unis)	Fresenius Kabi, États-Unis	ANDA #062366	10 mg/ml : flacons unidoses ; 2 ml 40 mg/ml : flacons multidoses à fermeture amovible ; 2 ml	Non spécifiée	Stocker à 20-25 °C. [cf. USP, Température ambiante contrôlée]
Sulfate de gentamicine ÉQ. 40 mg base/ml ÉQ. 10 mg base/ml	FDA (États-Unis)	Hospira (États-Unis)	ANDA #062420	Flacons unidoses à fermeture amovible ; 2 ml	Non spécifiée	Stocker à 20-25 °C. [cf. USP, Température ambiante contrôlée]
Sulfate de gentamicine ÉQ. 10 mg base/ml	FDA (États-Unis)	Hospira (États-Unis)	ANDA #062612	Flacons unidoses ; 2 ml	Non spécifiée	Stocker à 20-25 °C. [cf. USP, Température ambiante contrôlée]
Cidomycin® Solution injectable 80 mg/2 ml	MHRA (Royaume-Uni)	Aventis Pharma (Sanofi-Aventis) Ltd, One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS (Royaume-Uni)	PL 04425/0672	Ampoules en verre incolore (type I) ou flacons en verre incolore (type I) scellés par un bouchon en caoutchouc chlorobutyleerti par une capsule d'aluminium à ouverture « flip-off » ; 2 ml	3 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C. Ne pas réfrigérer ou congeler.
Solution injectable ou perfusable de gentamicine 10 mg/ml	MHRA (Royaume-Uni)	Wockhardt UK Ltd, Ash Road North, Wrexham, LL13 9UF (Royaume-Uni)	PL 29831/0659	Ampoules en verre de type I ; 2 ml	2 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C. Ne pas réfrigérer ou congeler. Stocker le produit dans son conditionnement d'origine afin de le protéger de la lumière.
Solution injectable ou perfusable de gentamicine 40 mg/ml	MHRA (Royaume-Uni)	Wockhardt UK Ltd, Ash Road North, Wrexham, LL13 9UF (Royaume-Uni)	PL 29831/0660	Ampoules en verre de type I ; 2 ml	2 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C. Ne pas réfrigérer ou congeler. Stocker le produit dans son conditionnement d'origine afin de le protéger de la lumière.

NOM DU PRODUIT	SRA	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
Gentamicine injectable 40 mg/ml	MHRA (Royaume-Uni)	Hospira UK Ltd (Royaume-Uni)	PL 04515/0037	Fiacons en verre transparent de type I ; 2 ml	3 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C.
Solution injectable de gentamicine 40 mg/ml	MHRA (Royaume-Uni)	Amidipharm (Royaume-Uni)	PL 20072/0056	Ampoules en verre incolore de type I ; 2 ml	4 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C. Ne pas congeler.
Solution injectable de gentamicine 20 mg/2 ml à usage pédiatrique	MHRA (Royaume-Uni)	Ennogen Pharma Ltd (Royaume-Uni)	PL 40147/0042	Ampoules en verre transparent ; 2 ml	2 ans	Stocker à moins de 25 °C. Protéger de la lumière.
Solution injectable de gentamicine 20 mg/2 ml à usage pédiatrique	MHRA (Royaume-Uni)	Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd (Royaume-Uni)	PL 17780/0507	Fiacons ; 2 ml	2 ans	Ne pas stocker à plus de 25 °C. Ne pas réfrigérer ou congeler.
Gentamicine injectable USP 10 mg/ml ou 40 mg/ml	Santé Canada (Canada)	Teligent OÜ (Estonie)	2470462	Ampoules à usage unique ; 2 ml	Non spécifiée	Stocker entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.
Gentamicine injectable BP 80 mg/2 ml	TGA (Australie)	Pfizer Australia Pty Ltd (Australie)	AUST R 11376	Ampoules PE-BD ; 2 ml	2 ans	Stocker à moins de 25 °C. Conserver à l'abri de la lumière.
Gentamicine injectable DBL BP 80 mg/2 ml	TGA (Australie)	Hospira Australia Pty Ltd (Australie)	AUST R 16337	Ampoules en verre ; 2 ml	Non spécifiée	Stocker à moins de 25 °C.

Il est à noter que la liste ci-dessus des produits approuvés par une SRA n'est pas exhaustive. Elle est susceptible d'être modifiée au cours du temps. Lorsqu'un fabricant affirme qu'un produit est approuvé par une SRA, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l'autorisation de mise sur le marché émise par la SRA de référence
- Informations sur le produit approuvé (résumé des caractéristiques du produit, notice d'information du patient, étiquetage par la SRA de référence, p. ex.) ;
- Déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment mais sans s'y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l'emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par la SRA de référence
- Échantillon du produit

L'acheteur peut vérifier les informations fournies sur les sites Web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autorités réglementaires de l'Union européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en
- Swissmedic (Suisse) : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/preparations/medicaments-a-usage-humain-et-veterinaire.html>
- Santé Canada (Canada) : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

Sources de confiance

Les fabricants suivants figurent sur la liste de sources approuvées de l'UNICEF pour la fourniture de gentamicine injectable³ :

- Gland Pharma Ltd (Inde)
- Intas Pharmaceuticals Ltd (Inde)

Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles sur le site Web de l'UNICEF au moment de l'achat.

Produits liés

La gentamicine est également commercialisée avec les formulations suivantes :

- Solution injectable de gentamicine 1 mg/ml
- Solution perfusable de gentamicine 3 mg/ml
- Gentamicine en gouttes oculaires/auriculaires dosée à 0,3 %

³ Informations disponibles à l'adresse https://www.unicef.org/supply/index_27009.html

- Solution de gentamicine 5 mg/ml injectable par voie intrathécale
- Implants : chaque chapelet se compose de 10, 30 ou 60 billes (chaque bille contient 7,5 mg de sulfate de gentamicine)

Il est important de noter que la gentamicine injectable 10 mg/ml et 40 mg/ml (sous forme de sulfate) en flacons de 2 ml est recommandée par la liste des médicaments essentiels pédiatriques de l'OMS dans le traitement de la pneumonie communautaire (sévère), de la malnutrition aiguë sévère avec complications ainsi que du sepsis chez le nouveau-né et l'enfant. L'agence d'approvisionnement doit s'efforcer d'acquérir ces présentations conformément aux listes des médicaments essentiels de l'OMS.

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



La gentamicine injectable est stable à température ambiante et ne nécessite pas un stockage frigorifique.

Durée de conservation : 2-4 ans, variable selon le fabricant. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.

Conditions de stockage : ne pas stocker à plus de 25 °C. Ne pas réfrigérer ou congeler. Protéger de la lumière.

La durée de conservation et les conditions de stockage de chaque produit approuvé par une autorité de réglementation figurent dans le tableau G 1.

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Le produit doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée (pharmacopée américaine ou britannique, par exemple), en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'agence d'approvisionnement ou d'un organisme équivalent. Les paramètres de test et les critères d'acceptation de ces deux pharmacopées sont similaires, à l'exception des seuils de dosage et de la composition du sulfate de gentamicine (exigés uniquement dans la pharmacopée britannique).

Tableau G-2. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables à la gentamicine

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Aspect	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Inspection visuelle
Identification (CCM)	Les valeurs d'intensité et de Rf des trois points principaux obtenues avec la solution test correspondent aux valeurs obtenues avec la solution de référence.	USP<621>
pH	3-5,5	USP<791>
Dosage	90,0-125,0 %	USP<81>

Gentamicine

Endotoxines bactériennes	Ne dépassant pas 0,71 unité USP/mg de gentamicine	USP<85>
Particules	Répond aux exigences pour les injections de faible volume	USP<788>
Volume extractible	Conforme	USP<I>
Stérilité	Stérile	USP<71>

Tableau G-3. Spécifications de la pharmacopée britannique applicables à la gentamicine

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Aspect	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Inspection visuelle
Identification a) CCM	Les trois points principaux du chromatogramme obtenus avec la solution (1) correspondent aux trois points principaux du chromatogramme obtenus avec la solution (2).	Annexe III A
Identification b) Chromatographie liquide	Les temps de rétention des quatre pics principaux du chromatogramme obtenus avec la solution (1) correspondent à ceux des quatre pics principaux du chromatogramme obtenus avec la solution (2).	Annexe III D
pH	3-5,5	Annexe V L
Dosage	La précision du dosage est telle que les limites d'erreur sont comprises entre 95 % et 105 % de la puissance estimée. Calculer la teneur en gentamicine dans l'injection en utilisant la proportion suivante : 1 000 UI sont équivalentes à 1 mg de gentamicine. La limite supérieure d'erreur est supérieure ou égale à 97 % et la limite inférieure d'erreur est inférieure à 110 % du contenu déclaré.	Annexe XI V
Composition du sulfate de gentamicine (chromatographie liquide)	Les proportions se situent dans les limites suivantes : C ₁ 25-50 % C _{1a} 10-35 % C ₂ + C _{2a} 25-55 %	Annexe III D
Endotoxines bactériennes	En-dessous de 7,1 UI/ml	Annexe XI C
Stérilité	Stérile	Ph. Eur. 2.6.1
Volume extractible	Conforme	Ph. Eur. 2.9.17
Particules	Conforme	Ph. Eur. 2.9.19

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

La gentamicine est le traitement de première intention de la pneumonie communautaire (sévère), de la malnutrition aiguë sévère avec complications ainsi que du sepsis chez le nourrisson et l'enfant.

La gentamicine injectable est également indiquée en cas d'infection des voies urinaires, d'infection pulmonaire, de bactériémie, de septicémie, d'infection néonatale sévère ainsi que d'autres cas d'infection généralisée causée par des organismes sensibles.

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

Pneumonie¹

Pneumonie néonatale

- 2,5 mg/kg par voie IV toutes les 8 heures (nouveau-nés de moins de 7 jours : 2,5 mg/kg par voie IV toutes les 12 heures), en association avec l'amoxicilline (30 mg/kg) par voie IV toutes les 12 heures sur une durée d'au moins 5 jours

Pneumonie à Staphylococcus aureus chez l'enfant de 2 mois à 5 ans

- 7,5 mg/kg par voie IV en une à trois prises quotidiennes, en association avec la cloxacilline (25-50 mg/kg, maximum 2 g) par voie orale toutes les 6 heures pendant au moins 3 semaines

Pneumonie chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans

- Patients hospitalisés
 - Adultes : 5-7 mg/kg par voie IV en plusieurs prises quotidiennes, en association avec la benzylpénicilline 2 millions d'UI par voie IV ou IM toutes les 4 à 6 heures pendant 7 jours.
 - Enfants âgés de plus de 5 ans : 7,5 mg/kg par voie IV en une à trois prises quotidiennes, en association avec la benzylpénicilline 50 000-100 000 UI/kg (2 millions d'UI maximum), par voie IV ou IM toutes les 4 à 6 heures pendant 7 jours.
- Les patients atteints de *pneumonie atypique* doivent également être traités avec de l'érythromicine 1 g (enfants : 10 mg/kg, maximum 1 g), par voie IV toutes les 6 heures pendant 14 jours

¹ Organisation mondiale de la Santé. 2001. *WHO Model Prescribing Information: Drugs used in Bacterial Infections*. Genève : OMS. Informations disponibles à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/js5406e/16.19.html#js5406e.16.19>.

Pneumonie nosocomiale

- Adultes : 5-7 mg/kg par voie IV en plusieurs prises quotidiennes pendant 7 jours, en association avec la cloxacilline 1-2 g par voie IV toutes les 6 heures ou avec la ceftazidime 1 g par voie IV toutes les 8 heures
- Enfants : 5-7 mg/kg par voie IV en une à trois prises quotidiennes pendant 7 jours, en association avec la cloxacilline 50 mg/kg (maximum 2 g) par voie IV toutes les 6 heures ou avec la ceftazidime 25 mg/kg (maximum 1 g) par voie IV toutes les 8 heures
- Dans les hôpitaux à forte prévalence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, il faut compléter les schémas thérapeutiques ci-dessus par de la vancomycine 1 g (enfants : 20 mg/kg, maximum 1 g) par voie IV toutes les 12 heures pendant 10 à 14 jours.

Sepsis néonatal²

La gentamicine est administrée par voie IV ou par injection IM. La posologie de la gentamicine est calculée par rapport au poids du patient afin de garantir une concentration sérologique optimale pour la sécurité et l'efficacité du médicament. La gentamicine possède une fenêtre thérapeutique étroite et son utilisation inadaptée peut avoir des effets toxiques sur les oreilles, les reins et le système neurologique. La posologie recommandée pour le traitement des nouveau-nés est de 7,5 mg/kg/jour, avec une à trois doses par jour sur une durée de sept à dix jours. La posologie de la gentamicine par tranche de poids recommandée par l'OMS pour le traitement des patients hospitalisés est synthétisée ci-dessous.

Posologie de la gentamicine recommandée par l'OMS pour le traitement des patients hospitalisés

(Toutes les doses doivent provenir d'une solution stock de concentration égale à 10 mg/ml)

POIDS DU NOURRISSON	FAIBLE POIDS DE NAISSANCE, PREMIÈRE SEMAINE DE VIE (3 MG/KG PAR VOIE IM OU IV UNE FOIS PAR JOUR)	POIDS NORMAL À LA NAISSANCE, PREMIÈRE SEMAINE DE VIE (5 MG/KG PAR VOIE IM OU IV UNE FOIS PAR JOUR)	2^E À 4^E SEMAINE DE VIE (7,5 MG/KG PAR VOIE IM OU IV UNE FOIS PAR JOUR)
1 ≤ 1,5 kg	0,3-0,5 ml	—	0,75-1,1 ml
1,5 ≤ 2 kg	0,5-0,6 ml	—	1,1-1,5 ml
2 ≤ 2,5 kg	0,6-0,75 ml	—	1,5-1,8 ml
2,5 ≤ 3 kg	—	1,25-1,5 ml	1,8-2,2 ml
3 ≤ 3,5 kg	—	1,5-1,75 ml	2,2-2,6 ml
3,5 ≤ 4 kg	—	1,75-2,0 ml	2,6-3,0 ml
4 ≤ 4,5 kg	—	2,0-2,25 ml	3,0-3,3 ml

² PATH. 2015. *Gentamicin for Treatment of Neonatal Sepsis: A Landscape of Formulation, Packaging, and Delivery Alternatives*. (la gentamicine dans le traitement du sepsis néonatal : description des alternatives de formulation, de conditionnement et de prescription) Disponible à l'adresse <https://path.org/resources/gentamicin-for-treatment-of-neonatal-sepsis-a-landscape-of-formulation-packaging-and-delivery-alternatives/>

Autres infections

Adultes

- Infections graves : 5 mg/kg/jour en plusieurs prises à intervalles de 6 à 8 heures, si la fonction rénale n'est pas affectée. La dose totale quotidienne peut être ultérieurement augmentée ou diminuée selon la situation clinique.
- Infections généralisées : 3 à 5 mg/kg/jour en plusieurs prises suivant la gravité de l'infection si la fonction rénale n'est pas affectée, à ajuster en fonction de la réponse clinique et du poids du patient.
- Infections des voies urinaires : Même posologie que pour les « Infections généralisées » ci-dessus. On peut aussi administrer une dose de 160 mg en une seule prise quotidienne si la fonction rénale n'est pas affectée.

Patients en pédiatrie

- La posologie quotidienne recommandée pour les patients (enfants de plus d'un an et adolescents) présentant une fonction rénale normale est de 3 à 6 mg/kg/jour en une prise (de préférence) ou deux prises uniques.
- La posologie quotidienne pour les nourrissons âgés de plus d'un mois est de 4,5 à 7,5 mg/kg/jour en une prise (de préférence) ou deux prises uniques.
- La posologie quotidienne pour les nouveau-nés et les prématurés (de 0 à 4 semaines) est de 4 à 7 mg/kg/jour. En raison de la demi-vie plus longue du médicament, la dose quotidienne requise doit être administrée aux nouveau-nés en une prise unique.

Personnes âgées

- Certains éléments montrent que les patients âgés peuvent être plus sensibles à la toxicité de l'aminoglycoside, qu'il s'agisse d'un effet secondaire consécutif à une déficience de la huitième paire de nerfs crâniens ou à un dysfonctionnement rénal limite. Il est donc nécessaire de surveiller étroitement la thérapie en déterminant fréquemment les niveaux sériques de gentamicine, en évaluant la fonction rénale et en observant les signes d'ototoxicité.

Insuffisance rénale

- Dans de tels cas, la posologie quotidienne recommandée doit être réduite et ajustée selon l'état de la fonction rénale.
- La gentamicine est éliminée par simple filtration glomérulaire. Par conséquent, la posologie doit être réduite lorsque la fonction rénale est affectée.

Contre-indications

Hypersensibilité à la gentamicine ou à l'un de ses excipients, grossesse, myasthénie grave.

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

Afin d'éviter les événements indésirables, il est recommandé d'exercer une surveillance continue (avant, pendant et après les prises) de la fonction rénale (créatinine sérique, clairance de la créatinine) et de contrôler la fonction du vestibule et de la cochlée ainsi que les paramètres hépatiques et biologiques.

Une ototoxicité a été observée suite à une prise de gentamicine. Les groupes particulièrement exposés sont les patients dont la fonction rénale est affectée,

les nourrissons et éventuellement les personnes âgées. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller les fonctions rénales, auditives et vestibulaires chez ces patients et de déterminer leurs niveaux sériques de manière à éviter les pics de concentration supérieurs à 10 mg/ml et les creux supérieurs à 2 mg/ml en cas d'administration de gentamicine deux fois par jour et à 1 mg/ml en cas de prise quotidienne. Comme il existe des preuves de la corrélation entre le risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité et le niveau d'exposition totale, la durée de la thérapie doit être la plus courte possible, tout en permettant une amélioration clinique. Une augmentation transitoire de l'azote uréique sanguin a été observée chez certains patients dont la fonction rénale est affectée. Une telle augmentation est généralement suivie d'un retour à la normale au cours de la thérapie ou après la fin de celle-ci. Il est important d'ajuster la fréquence de la posologie en fonction du niveau de dégradation de la fonction rénale.

La gentamicine doit être administrée pendant la grossesse uniquement si son utilisation est jugée essentielle par le médecin (cf. section 1.6 de la présente annexe, « Grossesse et allaitement »).

La gentamicine doit être utilisée avec précaution dans les états pathologiques caractérisés par une faiblesse musculaire.

En cas d'obésité marquée, il faut surveiller étroitement les concentrations sériques de gentamicine et envisager une diminution de la posologie.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

L'administration concomitante de gentamicine et d'autres médicaments potentiellement ototoxiques ou néphrotoxiques doit être évitée. Des diurétiques puissants comme l'acide étacrynique ou la furosémide sont censés accroître le risque d'ototoxicité, et l'amphotéricine B, la cisplatine et la ciclosporine sont des facteurs aggravants de néphrotoxicité.

La néphrotoxicité potentielle des céphalosporines, notamment la céphaloridine, peut être accrue en présence de gentamicine. Par conséquent, il est conseillé de surveiller la fonction rénale lorsque ces deux médicaments sont associés.

Des cas de blocages neuromusculaires et de paralysies respiratoires ont été signalés après l'administration d'aminoglycosides à des patients traités avec des décontractants musculaires de type curare lors d'une anesthésie.

L'indométhacine peut accroître les concentrations plasmatiques de gentamicine chez les nouveau-nés.

L'utilisation en association avec des anticoagulants oraux peut provoquer une hausse de l'effet hypotherminémique.

L'utilisation en association des bisphosphonates peut renforcer le risque d'hypocalcémie.

L'utilisation en association des bisphosphonates peut renforcer le risque de toxicité en raison d'un blocage neuromusculaire accru.

L'antagonisme de l'effet peut se produire avec l'administration simultanée de gentamicine et de néostigmine ou de pyridostigmine.

Grossesse et allaitement

Il n'existe aucun cas avéré de dommages intra-utérins dus à la gentamicine. Toutefois, comme pour la plupart des médicaments connus pour traverser la barrière placentaire, l'utilisation pendant la grossesse doit être envisagée uniquement en cas de danger de mort, si les avantages attendus l'emportent sur les risques possibles. En absence d'inflammation gastro-intestinale, il est peu probable que la quantité de gentamicine ingérée avec le lait entraîne des niveaux sanguins significatifs chez les nourrissons allaités.

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

Non connus.

Effets indésirables

Les effets secondaires sont les suivants : dommages vestibulaires ou pertes d'audition, notamment après l'exposition à des médicaments ototoxiques ou en cas de dysfonctionnement rénal. Les pathologies suivantes peuvent parfois apparaître : néphrotoxicité (généralement réversible) et insuffisance rénale aiguë, hypersensibilité, anémie, dyscrasie sanguine, purpura, stomatite, convulsions, effets sur la fonction hépatique.

Quelques rares cas d'hypomagnésémie (après une thérapie prolongée) et de colite associée aux antibiotiques ont été rapportés.

Des nausées, des vomissements et des éruptions cutanées ont également été signalés.

Des cas de neurotoxicité centrale (encéphalopathie, confusion mentale, léthargie, état dépressif, hallucinations) ont pu être observés suite à une thérapie à base de gentamicine, mais ces cas sont extrêmement rares.

Neuropathie périphérique : fréquence inconnue

Surdosage

Une hémodialyse ou une dialyse péritonéale aideront à l'élimination du produit dans le sang, mais la première de ces deux méthodes est probablement la plus efficace. Des sels de calcium administrés par voie intraveineuse ont permis de faire disparaître les blocages neuromusculaires provoqués par la gentamicine.

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Les informations de la présente annexe ont pour but d'aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de réaliser une présélection complète de produits à base de gentamicine injectable. Lors de l'évaluation de l'intégralité de la documentation de la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations spécifiques suivantes concernant le sulfate de gentamicine injectable.

Principe actif

La gentamicine ne fait pas partie du Programme de présélection de l'OMS. Il n'existe donc pas de produits présélectionnés par l'OMS et ayant la gentamicine comme principe actif.

Seuls deux fabricants du principe actif sulfate de gentamicine ont obtenu un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP), confirmant qu'ils présentent une qualité suffisante pour être utilisés dans un médicament.

Fabricants du principe actif sulfate de gentamicine disposant d'un certificat CEP

SUBSTANCE	DÉTENTEUR DU CERTIFICAT	NUMÉRO DE CERTIFICAT	DATE DE MISE SUR LE MARCHÉ	TYPE
Sulfate de gentamicine (monographie 331)	LEK Pharmaceuticals D.D. SI 1526 Ljubljana (Slovénie)	R1-CEP 2005-121-Rev 01	02/03/2016	Substance chimique
Sulfate de gentamicine (monographie 331)	Fujian Fukang Pharmaceutical Co, Ltd, CN 350 002 Fuzhou (Chine)	R1-CEP 1996-060-Rev 08	20/10/2017	Substance chimique

Les autres fabricants du principe actif gentamicine doivent prouver leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication et fournir la documentation concernant la qualité de leur principe actif conformément aux directives de l'OMS.³

³ Organisation mondiale de la Santé. 2012. « Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part. » (Directives concernant la soumission de documentation relative à un produit pharmaceutique (générique) multi-source prêt à l'usage pour sa présélection par l'OMS) Annexe 4 du document : Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 46^e rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 970. Genève : OMS.

Le principe actif de la gentamicine doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée (pharmacopée internationale, pharmacopée européenne ou pharmacopée américaine, par exemple), en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement ou d'un organisme équivalent.

Excipients

Les excipients classiques de la gentamicine injectable peuvent être le chlorure de sodium, l'eau pour préparations injectables ainsi que l'acide sulfurique et/ou l'hydroxyde de sodium pour ajustement du pH. Ces excipients ne posent aucun problème particulier. Aucun excipient susceptible de transmettre l'EST/ESB n'est utilisé.

La qualité de tous les excipients doit être conforme aux pharmacopées reconnues (Ph.Int., Ph.Eur./BP ou USP).

Certaines formulations peuvent contenir du méthylparabène et du propylparabène comme conservateurs lorsque le produit est destiné à être administré en plusieurs prises. Lorsque le méthylparabène et le propylparabène entrent dans la composition du produit en tant que conservateurs antimicrobiens, leur dosage (teneur en conservateurs) doit être mentionné dans les spécifications du produit pharmaceutique fini. Si la limite inférieure du critère d'acceptation proposé pour le dosage des parabènes est inférieure à 90 %, son degré d'efficacité doit être démontré par des études appropriées (chapitres généraux de l'USP ou de la Ph. Eur. traitant des conservateurs antimicrobiens, p. ex.), à l'aide d'un lot de produit pharmaceutique fini contenant une concentration de méthylparabène et de propylparabène correspondant à cette limite inférieure.

Lorsque le métabisulfite de sodium entre dans la composition du produit en tant qu'antioxydant, le degré d'efficacité de la concentration proposée doit être étayé et vérifié par des études appropriées.

Processus de fabrication

La gentamicine injectable est un médicament simple à fabriquer, mais le processus de stérilisation et la stérilité du site de production sont les principaux problèmes de qualité susceptible d'être rencontrés.

La gentamicine injectable est fabriquée suivant un processus standard, mené dans des conditions d'asepsie appropriées et comportant les étapes suivantes : préparation de la solution d'ajustement de pH, filtration pré-stérile et stérile, remplissage et scellage des ampoules. Il importe de définir des paramètres opérationnels satisfaisants ainsi que des contrôles intégrés au processus à chaque étape de la fabrication.

Les filtres utilisés en filtration stérile doivent être validés par rapport aux éléments suivants : dimension des pores, compatibilité avec le produit, absence de substances extractibles, absence d'adsorption du principe actif ou de l'un des composants. L'espace libre des flacons doit être remplacé par de l'azote au cours du processus de remplissage afin d'empêcher l'oxydation de la substance active.

Un protocole d'homologation du processus de fabrication pour la validation des trois premiers lots produits à l'échelle industrielle doit être soumis, ainsi que des rapports complets de validation des processus stériles pour trois cycles/séries. Si le fabricant produit déjà des lots à l'échelle industrielle, les données complètes de validation portant sur la production d'au moins trois (3) lots consécutifs fabriqués à cette échelle doivent être fournies.

Conditionnement

Des flacons en verre neutre de type I doivent être utilisés.

L'adéquation du contenant doit être démontrée, et notamment les caractéristiques suivantes :

Sécurité

- Les flacons en verre doivent respecter les spécifications officinales telles que l'USP<660> et l'USP<1660>.
- Les bouchons en caoutchouc doivent respecter les spécifications officinales telles que l'USP<381> et l'USP<87>/<88>. La composition des bouchons en caoutchouc, ainsi qu'une déclaration du fournisseur indiquant que ces matériels sont exempts de 2-mercapto-benzothiazole (2-MBCT) et de nitrosamines doivent être fournis.
- Le lavage et la stérilisation/dépyrogénéation, le cas échéant, doivent être étayés par des données de validation du processus.

Protection

- L'intégrité du contenu en termes de contamination microbienne doit être démontrée par des méthodes microbiennes, de pénétration de colorants, ou par les autres méthodes suivantes :
 - test ponctuel présenté dans le cadre de développement du produit ;
 - tests d'étanchéité de routine effectués dans le cadre de la fabrication du produit.

Compatibilité

- Les données relatives aux substances extractibles/lixiviables des bouchons en caoutchouc doivent être fournies.
- Les données de stabilité accélérée et à long terme figurant sur les flacons stockés de bas en haut doivent être fournies pour démontrer l'absence de produits lixiviables et l'absence de sorption.
- Il est également nécessaire de démontrer que la compatibilité du produit pharmaceutique fini avec les diluants (dextrose injectable 5 % ou chlorure de sodium 0,9 % comme indiqué sur l'étiquette), le cas échéant, est supérieure à la plage de dilution proposée (indiquée sur l'étiquette), pour des contenants spécifiques.

Spécifications en matière de bioéquivalence

Une dispense de démonstration de bioéquivalence peut être demandée, conformément à la Série de rapports techniques de l'OMS n° 992, qui indique qu'aucune étude de bioéquivalence n'est nécessaire lorsque le produit pharmaceutique doit être administré de manière parentérale (par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, p. ex.), sous forme de solution aqueuse contenant le même principe actif dans une concentration molaire identique à celle du produit de référence et contenant des excipients identiques ou similaires dans des concentrations comparables à celles du produit de référence.

Cidomycin® (solution de gentamicine injectable 80 mg/2 ml pour solution injectable 40 mg/ml, Sanofi Aventis), le sulfate de gentamicine injectable 10 mg/ml, 40 mg/ml (Fresenius Kabi, États-Unis) et le sulfate de gentamicine injectable 10 mg/mL, 40 mg/mL (Hospira, États-Unis) constituent des produits de référence appropriés. La composition du produit proposé doit être identique à celle du produit de référence.

DIGLUCONATE DE CHLORHEXIDINE À 7,1 %

SOLUTION OU GEL

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

La chlorhexidine (gluconate ou digluconate de chlorhexidine)¹ est un antiseptique à large spectre d'action. Ce produit est souvent utilisé dans diverses applications : traitement des plaies, lavage des mains, douches préopératoires, hygiène bucco-dentaire, désinfection générale, etc.

L'OMS a reconnu la chlorhexidine comme un antimicrobien adapté aux soins néonataux. Selon la directive de l'OMS relative aux soins du cordon ombilical, l'application quotidienne de chlorhexidine (solution aqueuse ou gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 %, permettant d'obtenir de la chlorhexidine libre à 4 %) sur le moignon du cordon ombilical au cours de la première semaine de vie est recommandée pour les nourrissons nés à domicile dans les zones à forte mortalité néonatale (30 décès ou plus pour 1 000 naissances vivantes). Dans les zones à faible mortalité néonatale, il est recommandé de maintenir le cordon ombilical propre et sec pour les nourrissons nés dans des établissements de santé ou à domicile. L'utilisation de la chlorhexidine dans les zones à faible mortalité néonatale ne réduit pas significativement le taux de mortalité néonatale, mais elle peut être envisagée en remplacement de substances toxiques (bouse de vache, p. ex.) traditionnellement appliquées sur le moignon du cordon ombilical.

¹ Il est courant d'utiliser les termes *gluconate de chlorhexidine* et le *digluconate de chlorhexidine* de manière interchangeable pour faire référence à la solution de chlorhexidine. Le terme *digluconate de chlorhexidine* est utilisé dans la pharmacopée européenne et la pharmacopée internationale, alors que le terme *gluconate de chlorhexidine* est utilisé dans la pharmacopée américaine. Le terme *digluconate de chlorhexidine* est utilisé dans l'ensemble du présent document dans un souci de précision et de cohérence.

La chlorhexidine a été identifiée comme l'un des 13 produits d'importance vitale pour les femmes et les enfants par la Commission des Nations Unies en charge de ce type de produits. Il a été démontré que le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % sous forme de gel est aussi efficace que le produit en solution aqueuse. La chlorhexidine, en solution aqueuse comme sous forme de gel, figure dans la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels pédiatriques (EMLc), sous la rubrique des médicaments spécifiques aux soins néonataux. Il s'agit d'un produit plus concentré que le digluconate de chlorhexidine à 5 % (permettant d'obtenir de la chlorhexidine à 2,8 %), figurant dans la liste EMLc comme un antiseptique.

Le présent document se concentre sur la présentation utilisée pour les soins du cordon ombilical conformément à la liste EMLc de l'OMS, à savoir une solution ou un gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % permettant d'obtenir de la chlorhexidine à 4 %.

POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. Il convient d'acheter uniquement du digluconate de chlorhexidine à 7,1 % (solution ou gel) pour les soins du cordon ombilical, produit par des laboratoires pharmaceutiques qui respectent les bonnes pratiques de fabrication. La solution ou le gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical sont considérés comme un médicament car ils figurent sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Par conséquent, l'achat de ces produits doit s'effectuer selon des critères de qualité.

2. La chlorhexidine achetée pour les soins du cordon ombilical doit spécifiquement se présenter sous la forme d'un médicament topique, dont le dosage est différent des autres produits pharmaceutiques et non pharmaceutiques contenant du digluconate de chlorhexidine (antiseptiques préopératoires et oraux, désinfectants de surfaces, désinfectants pour les mains, p. ex.).

3. Les acheteurs doivent concentrer leurs efforts sur la qualité du produit afin de s'assurer de son innocuité pour les patients.

POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

Caractéristiques du produit

La solution ou le gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical doivent se conformer aux caractéristiques de qualité détaillées à la section 4.

Il convient d'acheter la chlorhexidine pour les soins du cordon ombilical dans une concentration de digluconate de chlorhexidine à 7,1 %, permettant d'obtenir de la chlorhexidine libre à 4 %. La confusion est souvent faite entre les concentrations de digluconate de chlorhexidine et les concentrations de chlorhexidine libre. La conversion entre ces deux mesures figure dans le tableau ci-dessous. Il est important de noter que l'OMS inclut le digluconate de chlorhexidine à 5 % comme antiseptique dans sa liste EMLc. Ce produit permet d'obtenir de la chlorhexidine libre à 2,8 %, soit un niveau inférieur à celui recommandé pour les soins du cordon ombilical. Les acheteurs doivent bien faire la différence entre le digluconate de chlorhexidine et la

chlorhexidine libre, et ne doivent pas se figurer à tort que le « digluconate de chlorhexidine à 5 % » répertorié comme antiseptique dans la liste EMLc de l'OMS est plus concentré ou plus efficace que la chlorhexidine libre à 4 %.

DIGLUCONATE DE CHLORHEXIDINE	ÉQUIVALENCE AVEC LA CHLORHEXIDINE LIBRE	REMARQUES
20 %	11,3 %	<p>Le digluconate de chlorhexidine à 20 % permet d'obtenir de la chlorhexidine libre à 11,3 %.</p> <p>Le digluconate de chlorhexidine à 20 % est la concentration de principe actif utilisée pour la production de solution et de gel topique de chlorhexidine.</p>
7,1 %	4 %	<p>Le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % permet d'obtenir de la chlorhexidine libre à 4 %.</p> <p>Le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % est la concentration de produit pharmaceutique fini figurant sur la liste EMLc pour les soins du cordon ombilical.</p>
5 %	2,8 %	<p>Le digluconate de chlorhexidine à 5 % permet d'obtenir de la chlorhexidine libre à 2,8 %.</p> <p>Le digluconate de chlorhexidine à 5 % est la concentration de produit pharmaceutique fini figurant sur la liste EMLc pour les antiseptiques.</p>

Le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % doit être acheté uniquement sous forme de solution ou de gel. Ces deux présentations ont une efficacité équivalente en matière de soins du cordon ombilical. Le choix de l'une ou l'autre présentation (solution ou gel) dépendra des facteurs suivants : acceptabilité pour les mères, les soignants, les personnels qualifiés et les autres personnes susceptibles d'utiliser le produit ; disponibilité du produit (facilité de production/d'importation, continuité des approvisionnements, p. ex.) ; évaluation des contenants principaux pour la présentation sélectionnée.

Le digluconate de chlorhexidine peut être disponible dans d'autres concentrations et d'autres présentations, telles que les crèmes ou les lotions. Toutefois, le corps humain est susceptible d'absorber le digluconate de chlorhexidine issu de ces présentations de manière différente de la solution ou du gel. En outre, la durée de conservation peut être réduite et la comptabilité avec d'autres ingrédients peut être compromise si les présentations sont modifiées.

Il convient d'acheter uniquement une formulation de chlorhexidine à 7,1 % qui ne contient pas d'alcool. L'utilisation d'alcool peut provoquer des douleurs ou une sensation de brûlure chez le nouveau-né. De plus, les produits appliqués par voie topique et contenant de l'alcool éthylique peuvent être source de toxicité

percutanée chez le nouveau-né. Les acheteurs doivent demander au fournisseur/fabricant de leur fournir la liste des composants inactifs afin de vérifier que le produit ne contient pas d'alcool.

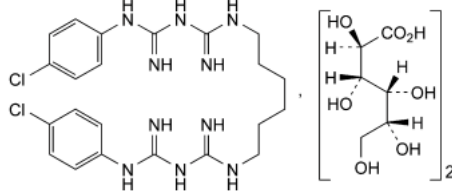
Conditionnement et étiquetage

La lumière solaire ayant une influence négative sur la stabilité du digluconate de chlorhexidine, il convient d'éviter les contenants principaux transparents.

L'annexe du présent document contient des informations supplémentaires concernant le conditionnement et l'étiquetage.

Stockage, transport et distribution

La section « Stockage, stabilité et dégradation » contient des informations supplémentaires concernant les spécifications de stockage.

Nom du médicament	Solution ou gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical.
Nom chimique	Digluconate de chlorhexidine ; 1-1' (hexaméthylène)bis[5-(4-chlorophényl)biguanide] di-d-gluconate, 1,1'-(hexane-1,6-diyl)bis[5-(4-chlorophényl)biguanide] di-d-gluconate
Structure chimique	<p>$C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$ $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}, 2C_6H_{12}O_7$</p> 
Forme pharmaceutique	Solution topique (liquide limpide, incolore ou jaune pâle) Gel topique (gel translucide incolore à jaune)
Composition qualitative et quantitative	<p>Solution</p> <p>La solution topique de digluconate de chlorhexidine est une solution de « solution de digluconate de chlorhexidine » sous une forme adaptée. Elle contient du digluconate de chlorhexidine à 7,1 % (équivalent à la chlorhexidine à 4 %).</p> <p>Chaque volume de 100 ml contient 7,1 g de digluconate de chlorhexidine équivalent à 4 g de chlorhexidine.</p> <p>Liste des excipients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eau purifiée - Hydroxyde de sodium - Chlorure de benzalkonium (facultatif) <p>Gel</p> <p>Le gel topique de digluconate de chlorhexidine est une solution de digluconate de chlorhexidine sous une forme adaptée, miscible avec l'eau.</p>

Conditionnement et présentation

Elle contient du digluconate de chlorhexidine à 7,1 % (équivalent à la chlorhexidine à 4 %).

Chaque sachet contient une dose de 3 g qui renferme 213 mg de digluconate de chlorhexidine équivalent à 120 mg de chlorhexidine.

Liste des excipients² :

- Eau purifiée
- Acétate de sodium trihydraté
- Gomme de guar

La liste des médicaments essentiels pédiatriques établie par l'OMS mentionne les deux présentations suivantes pour les soins du cordon ombilical : solution ou gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 %, permettant d'obtenir de la chlorhexidine à 4 %.

La solution de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % est conditionnée dans des bouteilles de plastique avec embout compte-gouttes.

Le gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % est conditionné dans des tubes ou des sachets en aluminium laminé.

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une SRA offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de tels produits ou de produits recommandés par un comité d'experts, les médicaments issus de sources de confiance, comme des fabricants agréés par les agences des Nations Unies, peuvent être envisagés. Éventuellement, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué dans le [module II](#).

Produits présélectionnés par l'OMS

Le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % ne fait pas partie du Programme de présélection de l'OMS. Il n'existe donc pas de produits présélectionnés par l'OMS.

Produits approuvés par une SRA

En février 2018, il existe un seul produit approuvé par une autorité stricte de réglementation des médicaments et contenant du digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

² Sur la base de la formulation d'un produit d'origine (Umbipro)[®].

Tableau DC-I. Gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % approuvé par une autorité de réglementation

SRA	NOM DU PRODUIT	DÉTENTEUR DE L'AVIS SCIENTIFIQUE*	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION
Agence européenne des médicaments.	Gel p/p 7,1 % Umbipro®	GlaxoSmithKline Trading Services Currabinny, Cork Irlande	EMEA/H/W/003799	3 g dans un sachet en aluminium laminé ; conditionné en pochettes individuelles d'un sachet ou en boîtes de 7 sachets

**Umbipro® a reçu un avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour la prévention de l'omphalite (infection du cordon ombilical) chez les nouveau-nés. Cette demande a été présentée et examinée en vertu de l'article 58 du règlement (CE) n° 726/2004 (processus proposé par l'EMA en coopération avec l'OMS, visant les produits exclusivement destinés aux marchés extérieurs à l'Union européenne).*

Le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical a été développé en vue d'être utilisé dans des environnements à faibles ressources où la charge de morbidité est importante. Le produit ne bénéficie donc pas d'une autorisation réglementaire issue par d'autres autorités de réglementation car il n'est pas destiné à être utilisé dans des environnements à ressources élevées. Il se peut qu'il existe d'autres produits à base de chlorhexidine approuvés par les autorités de réglementation, mais ces produits peuvent se présenter sous des formes et/ou des concentrations différentes, non adaptées aux soins du cordon ombilical.

Il est à noter que la liste ci-dessus des produits approuvés par une autorité de réglementation n'est pas exhaustive. Elle est susceptible d'être modifiée au cours du temps. Lorsqu'un fabricant affirme qu'un produit est approuvé par une autorité de réglementation, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l'autorisation de mise sur le marché émise par la SRA de référence
- Informations sur le produit approuvé (résumé des caractéristiques du produit, notice d'information du patient, étiquetage par la SRA de référence, p. ex.)
- Déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment mais sans s'y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l'emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par l'autorité de réglementation de référence
- Échantillon du produit

L'acheteur peut vérifier les informations fournies sur les sites Web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autorités réglementaires de l'Union européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en
- Swissmedic (Suisse) : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/preparations/medicaments-a-usage-humain-et-veterinaire.html>

Digluconate de chlorhexidine à 7,1 %

- Santé Canada (Canada) : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA Australia (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

Sources de confiance

Les fabricants suivants figurent sur la liste de sources approuvées de l'UNICEF pour la fourniture de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % (permettant d'obtenir de la chlorhexidine à 4 %)³ :

- Galentic Pharma (India) Pvt. Ltd (Inde)
- Sirmaxo Chemicals Pvt Ltd (Inde)
- Universal Corporation Ltd (Kenya)

Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles sur le site Web de l'UNICEF au moment de l'achat.

Produits liés

La chlorhexidine est également commercialisée avec les formulations suivantes :

- Solution topique (liquide, chiffon doux, applicateurs avec éponge, cotons-tiges) disponible dans des concentrations à 2 %, 3,15 %, 4 % et 5 % de gluconate/digluconate de chlorhexidine avec et sans alcool isopropylique. Utilisation : préparation cutanée avant les opérations, les procédures invasives et la pose de cathéters centraux afin de prévenir les infections nosocomiales.
- Solution topique (détergent liquide) disponible dans des concentrations à 2 % et 4 % de gluconate/digluconate de chlorhexidine avec alcool isopropylique. Utilisation : bains préopératoires, nettoyage général de la peau afin de prévenir les infections nosocomiales, lavage et désinfection préopératoire des mains afin de prévenir la propagation des micro-organismes.
- Solution d'irrigation (chlorhexidine et cétrimide) disponible dans des concentrations à 2 % et 4 % de gluconate/digluconate de chlorhexidine. Utilisation : irrigation des plaies afin de prévenir les infections.
- Crème topique (chlorhexidine et cétrimide) disponible dans des concentrations à 0,1 % de gluconate/digluconate de chlorhexidine avec alcool cétylstéarylique. Utilisation : nettoyage des plaies (crème pour les premiers soins vendue sans ordonnance) afin de prévenir les infections.
- Gant de toilette disponible pour la concentration à 2 % de gluconate/digluconate de chlorhexidine. Utilisation : bains quotidiens des patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs afin de prévenir les infections nosocomiales.
- Crème topique (chlorhexidine et cétrimide) disponible dans des concentrations à 0,5 % d'acétate de chlorhexidine. Utilisation : pansement des plaies ou des brûlures afin de prévenir les infections.

³ Liste disponible à l'adresse https://www.unicef.org/supply/index_27009.html.

- Pansement de cathéter (compresse de gel, disque en mousse, pansement transparent semi-perméable) disponible pour la concentration à 2 % de gluconate/digluconate de chlorhexidine. Utilisation : pansements de cathéter destinés à prévenir les infections nosocomiales.
- Désinfectant pour les mains (gel) disponible dans des concentrations à 0,5 % et 1 % de gluconate/digluconate de chlorhexidine avec alcool éthylique. Utilisation : désinfection des mains afin de prévenir la propagation des micro-organismes.
- Solution dentaire (bain de bouche ou spray) disponible dans des concentrations à 0,12 % et 0,2 % de gluconate/digluconate de chlorhexidine avec alcool éthylique. Utilisation : désinfection de la cavité buccale afin de prévenir les pneumonies sous ventilation assistée et traitement des maladies parodontales et des mucosités.
- Solution stock concentrée disponible pour la concentration à 20 % de gluconate/digluconate de chlorhexidine. Utilisation : préparation des dilutions destinées au nettoyage cutané et à la désinfection générale.

Il est à noter que la liste des médicaments essentiels pédiatriques de l'OMS recommande d'utiliser uniquement la chlorhexidine à 7,1 % (digluconate) permettant d'obtenir une solution ou un gel de chlorhexidine à 4 % en application topique pour les soins du cordon ombilical, pour la prévention des infections du cordon ombilical et/ou du sepsis et pour la réduction de la mortalité néonatale. Il est donc recommandé que l'agence en charge d'agence d'approvisionnement s'efforce d'acquérir ces présentations conformément à la liste des médicaments essentiels pédiatriques de l'OMS.

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



La solution et le gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % sont stables à température ambiante et ne nécessitent pas un stockage frigorifique.

Durée de conservation : généralement 2 ans, variable selon le fabricant. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.

Conditions de stockage : stocker à moins de 30 °C et à l'abri de la lumière directe du soleil.

La substance active (digluconate de chlorhexidine) se dégrade inévitablement par hydrolyse selon différents processus de dégradation et génère une série d'impuretés, notamment le 4-chloroaniline (4-CA), dont le caractère génotoxique et cancérigène a été démontré dans des études non cliniques. On sait que les quantités d'impuretés de 4-CA (profil d'impureté dans les spécifications de la Ph. Eur. pour la solution de digluconate de chlorhexidine) s'accroissent avec le temps et la température et que le pH a un effet sur elles. Les quantités de 4-CA dans le produit fini peuvent être minimisées par les mesures suivantes : contrôle du pH et de la teneur en 4-CA dans la substance active entrante, choix d'excipients qui réduisent la formation de 4-CA, fourniture d'instructions sur les conditions de stockage appropriées, test de la qualité du produit fini par rapport à des spécifications de teneur en 4-CA et de plage de pH.

La stabilité de la substance active est optimale avec un pH compris entre 5,5 et 7. Le pH de la substance active influe sur le taux de formation du 4-CA, avec les mécanismes de dégradation primaire suivants : formation directe de 4-CA à partir de chlorhexidine en milieu acide et formation indirecte de 4-CA en milieu alcalin. Pour minimiser les niveaux de

4-CA et des autres impuretés liées à des médicaments dans le produit fini, le pH de la substance active de digluconate de chlorhexidine entrante doit être contrôlé par rapport aux spécifications de la Ph. Eur. (à savoir, compris entre 5,5 et 7).

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % sous forme de solution topique doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée,⁴ par exemple la pharmacopée internationale ou américaine, en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement ou d'un organisme équivalent. Les paramètres de test et les critères d'acceptation de ces deux pharmacopées sont similaires, à l'exception du fait que les limites de pH sont légèrement différentes.

Le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % sous forme de solution topique doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée, par exemple la pharmacopée internationale ou la pharmacopée américaine, en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement ou d'un organisme équivalent. Les paramètres de test et les critères d'acceptation de ces deux pharmacopées sont similaires, à l'exception du fait que les limites en termes de dosage et d'impuretés sont légèrement différentes.

Tableau DC-2. Spécifications de la pharmacopée internationale applicables à la solution topique de digluconate de chlorhexidine

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification a) CCM	La tache principale obtenue avec la solution (a) correspond à la position, à l'apparence et à l'intensité de celle obtenue avec la solution (b).	1.14.1 Chromatographie en couche mince
Identification b) Spectrophotométrie	Le spectre d'absorption de la solution résultante, lorsqu'il est observé entre 200 et 320 nm, présente deux maxima à environ 231 et 255 nm, et deux minima à environ 218 et 242 nm.	1.6 Spectrophotométrie dans les domaines du visible et de l'ultraviolet
Identification c) CLHP	Le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution (1) correspond à celui du pic dû à la chlorhexidine dans le chromatogramme obtenu avec la solution (2).	1.14.4 Chromatographie liquide à haute performance
pH	5,0-7,5	1,13
Dosage	90-110 %	1.14.4 Chromatographie liquide à haute performance
Profil d'impureté	Dans le chromatogramme obtenu avec la	1.14.4 Chromatographie

⁴ Le terme *digluconate de chlorhexidine* est utilisé dans la pharmacopée internationale, alors que le terme *gluconate de chlorhexidine* est utilisé dans les pharmacopées britannique et américaine.

(4-chloroaniline)	solution (1), la zone d'apparition de pics correspondant à la 4-chloroaniline n'est pas plus grande que la zone d'apparition du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution (2) (0,05 % [m/m] de 4-chloroaniline dans la solution de digluconate de sodium servant à préparer la solution topique).	liquide à haute performance
-------------------	--	-----------------------------

Tableau DC-3. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables à la solution topique de digluconate de chlorhexidine

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification a) CLHP	Le temps de rétention du pic principal de la chlorhexidine issue de la solution testée correspond à celui de la solution de référence, obtenue dans le dosage.	USP<621>
Identification b) CCM	La couleur, la taille et le rapport frontal (Rf) de la tache principale de la solution testée correspondent à ceux de la solution de référence.	USP<201>
pH	5,0-7	USP<791>
Dosage	90-110 %	USP<621>
Impuretés (p-chloroaniline)	La zone d'apparition du pic de p-chloroaniline dans la solution testée est inférieure à la zone d'apparition du pic de p-chloroaniline dans la solution de référence (équivalente au maximum à 500 ppm dans la part de solution de digluconate de chlorhexidine servant à préparer la solution topique).	USP<621>

Tableau DC-4. Spécifications de la pharmacopée britannique applicables au gel topique de digluconate de chlorhexidine

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification a) Spectrophotométrie	L'absorption lumineuse de la solution résultante sur la plage comprise entre 200 et 320 nm présente deux maxima à 231 et 255 nm, et deux minima à 222 et 242 nm.	Annexe II B
Identification b) Réaction avec l'eau de brome	Une coloration jaune rougeâtre est observée.	Conformément à la monographie BP du gel de gluconate de chlorhexidine

Identification c) CLHP	Le chromatogramme obtenu avec la solution (2) comporte un pic dont le temps de rétention est identique à celui du pic dû à la chlorhexidine dans le chromatogramme obtenu avec la solution (1).	CLHP, Annexe III D
pH	5,0-7	Annexe V L
Dosage	95-105 %	CLHP, Annexe III D
Impuretés (4-chloroaniline)	20 ppm maximum	Chromatographie gazeuse, annexe III D

Tableau DC-5. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables au gel topique de digluconate de chlorhexidine

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification a) UV	Le spectre d'absorption UV de la solution testée présente deux maxima à 231 et 255 nm et deux minima à 222 et 242 nm.	USP<197U>
Identification b) CLHP	Le temps de rétention du pic principal de la solution testée correspond à celui de la solution de référence, obtenue dans le dosage.	USP<62I>
Identification a) CCM	La couleur, la taille et le rapport frontal (Rf) de la tache principale de la solution testée correspondent à ceux de la solution de référence.	USP<20I>
pH	5,0-7	USP<79I>
Dosage	90-110 %	USP<62I>
Impuretés (p-chloroaniline)	Pas plus de 0,35 %	USP<62I>

Tests supplémentaires

Solution : le remplissage minimal et les seuils microbiens doivent figurer dans les caractéristiques du produit.

Gel : la viscosité apparente, le remplissage minimal et les seuils microbiens doivent figurer dans les caractéristiques du produit.

Dans le cas du gel conditionné en sachets, il convient d'envisager un test d'étanchéité dans le cadre des contrôles lors de la production.

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

La solution ou le gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 (permettant d'obtenir de la chlorhexidine à 4 %) sont indiqués dans la prophylaxie de l'omphalite (infection du cordon ombilical) chez le nouveau-né.

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

Posologie

La dose recommandée consiste à appliquer un sachet de 3 g une fois par jour pendant 7 jours. Les professionnels de santé doivent tenir compte des directives locales sur les soins du cordon ombilical en ce qui concerne l'application de doses uniques. La première application doit avoir lieu dans les 24 heures suivant la naissance.

Pour les nourrissons nés à moins de 32 semaines de gestation (ou pesant moins de 1 500 g à la naissance), la dose recommandée est un sachet de 3 g appliqué une seule fois dans les 24 heures suivant la naissance (voir la section « Avertissements spécifiques et précautions d'emploi »).

Mode d'administration

Appliquer dès que possible la solution ou le gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % dans les 24 heures suivant la naissance. Nettoyer le moignon du cordon ombilical ainsi que la peau autour de la base de celui-ci avec un chiffon sec avant d'appliquer la solution ou le gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 %. Appliquer la quantité permettant de recouvrir entièrement le cordon ombilical, depuis la surface de coupe jusqu'à la base, et y compris la peau de l'abdomen au voisinage immédiat. Se laver les mains avant et après utilisation.

La solution ou le gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % ne doivent pas être appliqués en association avec un autre produit. Les pansements occlusifs ne doivent pas être appliqués sur le moignon du cordon ombilical, car ils risqueraient d'accroître l'absorption du produit à travers la peau.

Contre-indications

Ce produit ne doit pas être manipulé par les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la chlorhexidine ou à l'un des excipients de la formulation.

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

Produit réservé à un usage externe. Ne pas injecter ni avaler.

Tenir hors de portée des yeux et des oreilles et ne pas utiliser sur de larges surfaces du corps. Si le produit entre en contact avec les yeux, rincer immédiatement et abondamment à l'eau.

Des cas d'hypersensibilité et d'irritation cutanée après l'administration de chlorhexidine ont été signalés, notamment des réactions allergiques généralisées et des chocs anaphylactiques. La prévalence de l'hypersensibilité à la chlorhexidine n'est pas connue, mais la littérature existante suggère que ce cas est probablement très rare. Il convient d'interrompre l'utilisation du produit et de rechercher immédiatement une aide médicale en cas de symptômes pouvant évoquer une réaction allergique.

Il convient de consulter un médecin sans attendre en cas d'irritation cutanée ou d'apparition de rougeurs.

Le traitement à base de solution topique (gel ou liquide) de chlorhexidine doit être associé au développement de la méthémoglobinémie en raison de la dégradation en 4-chloroaniline, bien que ce cas n'ait pas été observé dans les essais cliniques. Ce risque est probablement accru chez les prématurés, en particulier les nourrissons nés à moins de 32 semaines de gestation ou pesant moins de 1 500 g à la naissance. En cas d'observation de symptômes et de signes associés à la méthémoglobinémie (cyanose et difficultés respiratoires, p. ex.), il convient d'interrompre le traitement et de consulter immédiatement un médecin.

L'utilisation de solutions de chlorhexidine alcoolisées ou aqueuses pour la désinfection cutanée avant une procédure invasive a pu être associée à des brûlures chimiques chez les nouveau-nés. Sur la base des cas rapportés et de la littérature publiée, ce risque semble être plus élevé chez des enfants prématurés, en particulier ceux nés avant 32 semaines de gestation, et il se produit dans les 2 premières semaines de vie.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

Non connues.

Grossesse et allaitement

Produit non destiné à cette population de patients.

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

Non pertinent.

Effets indésirables

Réactions indésirables

Les réactions indésirables sont classées par classe de systèmes d'organes. Les réactions indésirables apparues au cours des études cliniques ou signalées spontanément sont décrites ci-dessous.

Les fréquences ont été définies comme suit :

- Très fréquentes ($\geq 1/10$)
- Fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquentes ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rares ($< 1/10\ 000$)
- Inconnues (les données disponibles ne permettent pas de réaliser une estimation)

Les réactions indésirables décrites ci-dessous ont été associées avec des données de pharmacovigilance de différentes formulations de chlorhexidine commercialisées (solution antiseptique, crème antiseptique, bain de bouche antiseptique). Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour la formulation gel à 7,1 %.

Troubles du système immunitaire :

- Hypersensibilité et anaphylaxie : fréquence inconnue.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

- Réactions allergiques cutanées telles que l'érythème et les irritations cutanées : fréquence inconnue.

Description de certaines réactions indésirables

Les réactions indésirables les plus graves aux produits ou dispositifs médicaux contenant de la chlorhexidine sont l'hypersensibilité et l'anaphylaxie systémiques (voir la section « Avertissements spécifiques et précautions d'emploi »). Les signes d'une réaction d'hypersensibilité sont les suivants : éruption cutanée, urticaire, œdème de Quincke, difficultés respiratoires, collapsus, perte de connaissance.

Surdosage

Ce cas n'a pas été signalé.

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Les informations de la présente annexe ont pour but d'aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de réaliser une présélection complète de produits à base de chlorhexidine. Lors de l'évaluation de l'intégralité de la documentation de la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations spécifiques suivantes concernant la solution ou le gel de digluconate de chlorhexidine pour les soins du cordon ombilical.

Principe actif

Le principe actif de la solution ou du gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical est la solution de digluconate de chlorhexidine à 20 %.

La solution de digluconate de chlorhexidine (principe actif) ne fait pas partie du Programme de présélection de l'OMS. Il n'existe donc pas de solution de digluconate de chlorhexidine présélectionnée par l'OMS.

Quatre fabricants de solutions de digluconate de chlorhexidine ont obtenu un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP), confirmant qu'ils présentent une qualité suffisante pour être utilisés dans un médicament.

Fabricants de solution de digluconate de chlorhexidine (principe actif) disposant d'un certificat CEP

SUBSTANCE	DÉTENTEUR DU CERTIFICAT	NUMÉRO DE CERTIFICAT	DATE DE MISE SUR LE MARCHÉ	TYPE
Solution de digluconate de chlorhexidine (monographie 658)	R.N. Laboratories, IN 400 053 Mumbai (Inde)	RI-CEP 2006-171-Rev 01	30/10/2013	Substance chimique
Solution de digluconate de chlorhexidine (monographie 658)	Dishman Biothek Ltd, IN 380 009 Ahmedabad (Inde)	RI-CEP 2003-094-Rev 03	10/10/2017	Substance chimique
Solution de digluconate de chlorhexidine (monographie 658)	Evonik Technochemie GmbH, D-69221 Dossenheim (Allemagne)	RI-CEP 2001-343-Rev 03	11/08/2013	Substance chimique

Solution de digluconate de chlorhexidine (monographie 658)	Medichem, S.A., E-08970 Sant Joan Despí (Espagne)	RI-CEP 1993-009-Rev 04	16/02/2009	Substance chimique
Solution de digluconate de chlorhexidine - DCG (monographie 658)	Medichem, S.A., E-08970 Sant Joan Despí (Espagne)	R0-CEP 2017-128-Rev 00	08/04/2017	Substance chimique

Les autres fabricants de solution de digluconate de chlorhexidine doivent prouver leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication et fournir la documentation concernant la qualité de leur principe actif conformément aux directives de l'OMS.¹

La solution de digluconate de chlorhexidine doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée,² par exemple la pharmacopée internationale, européenne ou américaine, en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement, ou d'un organisme équivalent.

Excipients

Les excipients classiques de la solution ou du gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical figurent ci-dessous. Ces excipients ne posent aucun problème particulier.

Excipients de la solution ou du gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 %,

INGRÉDIENT	FONCTION
Eau purifiée	Véhicule
Acétate de sodium trihydraté	Amplificateur de pH
Hydroxyde de sodium	Ajustement de pH
Gomme de guar	Agent épaississant - agent augmentateur de viscosité (utilisé pour la formulation gel)
Chlorure de benzalkonium	Conservateur (facultatif)

La qualité des excipients doit être conforme aux pharmacopées reconnues (Ph.Int., Ph.Eur./BP ou USP).

L'acétate de sodium trihydraté est utilisé comme stabilisateur de pH dans le produit d'origine, car il a été démontré que ce composé produit la quantité la plus faible d'impuretés

¹ Organisation mondiale de la Santé. 2012. « Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part. » (Directives concernant la soumission de documentation relative à un produit pharmaceutique (générique) multi-source prêt à l'usage pour sa présélection par l'OMS) Annexe 4 du document : Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 46^e rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 970. Genève : OMS.

² Le terme *digluconate de chlorhexidine* figure dans la pharmacopée internationale et la pharmacopée européenne, alors que le terme *gluconate de chlorhexidine* figure dans la pharmacopée américaine.

liées aux médicaments.³ L'utilisation de sels tampon pour maintenir le pH de la solution doit être limitée en raison de l'incompatibilité du gluconate de chlorhexidine avec d'autres substances anioniques telles que les borates, les phosphates, les acétates, les nitrates et les chlorures.

La gomme de guar est un stabilisateur et un épaississant économique pour la production de la formulation gel. Parce qu'elle atteint une très haute viscosité à faibles concentrations, la gomme de guar constitue un excellent épaississant. Cet excipient présente en outre l'avantage d'être non ionique, et donc d'être stable sur une large plage de pH.

La source de la gomme de guar peut avoir un impact sur la stabilité de la substance active. La gomme de guar peut contenir des impuretés acides, effets résiduels du processus d'extraction/purification risquant de provoquer une dégradation de la chlorhexidine. Des études sur la gomme de guar provenant de différents fournisseurs sont recommandées dans le cadre du développement du produit fini.

Certaines formulations peuvent contenir du chlorure de benzalkonium comme conservateur. Toutefois, une étude menée par le PATH⁴ indique que le chlorure de benzalkonium n'offre pas de valeur ajoutée en tant que conservateur, dans la mesure où il n'apporte aucune stabilité supplémentaire à la formulation de la chlorhexidine. La concentration de chlorhexidine dans la formulation est très élevée (4 %). La chlorhexidine, qu'elle contienne ou non du chlorure de benzalkonium, éliminera donc probablement toutes les bactéries, rendant ainsi indiscernable le rôle du chlorure de benzalkonium.

Il est à noter que, lorsque le chlorure de benzalkonium entre dans la formulation, une coloration marron clair est observable, du fait de l'interaction de la chlorhexidine avec le chlorure provenant du chlorure de benzalkonium. La décoloration ne compromet pas l'efficacité de la chlorhexidine. Il peut être nécessaire de modifier les caractéristiques du produit afin de répondre aux caractéristiques d'aspect du digluconate de chlorhexidine (solution ou gel) utilisé en association avec le chlorure de benzalkonium.

Processus de fabrication

La solution et le gel de digluconate de chlorhexidine sont des produits dont la fabrication est simple et suit un processus standardisé.

Les processus de fabrication de la formulation en solution et en gel sont très similaires : la seule différence est l'étape où la gomme de guar est ajoutée pour épaissir le produit et lui donner une consistance de gel.

Pour la forme en solution, le processus de fabrication classique implique une étape de préparation de la solution de digluconate de chlorhexidine dans l'eau, suivie d'une étape d'ajustement du pH et de remplissage en flacons.

³ Rapport d'évaluation de l'AEM pour Umbipro®.

⁴ PATH. 2010. « Stability Data of Chlorhexidine Formulations: PATH Summary » (Données de stabilité des formulations de la chlorhexidine - Synthèse du PATH) PATH : Seattle (États-Unis).

Pour la forme en gel, le processus de fabrication classique implique une étape de dissolution d'acétate de sodium trihydraté dans l'eau, suivie d'une étape de dispersion et d'hydratation de la gomme de guar. À ce stade, la solution est chauffée afin de favoriser l'hydratation de la gomme de guar. Le gel obtenu est alors refroidi, avant l'ajout et le mélange de la solution de digluconate de sodium. Le gel est ensuite désaéré au moyen d'un vide, puis déchargé dans une cuve de retenue avant d'être introduit à l'intérieur de tubes d'aluminium ou sachets en aluminium laminé, au moyen d'un équipement de conditionnement (formage-remplissage-scclage) adapté.

La production à grande échelle de la formulation en gel contenant de la gomme de guar nécessite des équipements spécialisés (homogénéisateur à haute pression). L'homogénéisation à haute pression est essentielle pour obtenir une formulation en gel stable et de qualité. Il s'agit en effet d'une technique très efficace pour assurer l'homogénéité de la texture du gel tout en obtenant un produit stable. Cette technique surclasse sur ce point les équipements traditionnels (agitateurs, mélangeurs, dispositifs rotor-stator, broyeurs colloïdaux). Le produit obtenu est homogène et performant, d'une stabilité supérieure et d'une durée de conservation plus longue.

Il convient de définir des paramètres opérationnels satisfaisants, ainsi que des contrôles intégrés au processus à chaque étape de la fabrication. Lorsqu'on ajoute/disperse de la gomme de guar, la température du gel et le temps de mélange à cisaillement élevé doivent être bien définis. Le gel doit être refroidi avant l'ajout de la solution de digluconate de sodium.

Conditionnement

Le matériau d'emballage principal doit satisfaire aux spécifications de l'USP, de la Ph. Eur. et/ou de la Communauté européenne. La lumière solaire ayant une influence négative sur la stabilité du digluconate de chlorhexidine, il convient d'éviter les contenants principaux transparents.

Solution

La solution de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % est conditionnée dans des flacons en PEHD avec fermeture à vis.

Les flacons munis d'un embout compte-gouttes offrent la meilleure couverture du produit sur le moignon ombilical. L'embout minimise les occasions de contact direct avec le cordon ombilical. Toutefois, selon le pays, les utilisateurs peuvent associer les petits flacons avec compte-gouttes (à usage unique) avec des gouttes oculaires ou auriculaires pour les nourrissons. Il est donc nécessaire de faire figurer des instructions claires sur l'étiquette du produit.

Comme les flacons pulvérisateurs fonctionnent uniquement en position verticale, les utilisateurs peuvent éprouver des difficultés à recouvrir entièrement le moignon du cordon ombilical.

Le conditionnement en flacons à large ouverture peut augmenter le risque de contamination et de déversement.

Gel

Le gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % est conditionné dans des tubes en aluminium ou des sachets en aluminium laminé.

Les tubes en aluminium sont couramment utilisés pour les produits pharmaceutiques sous forme semi-solide. Toutefois, selon le pays, les utilisateurs peuvent associer les petits tubes (à usage unique) avec des pommades ophtalmiques pour les nourrissons. Il est donc nécessaire de faire figurer des instructions claires sur l'étiquette du produit.

Le conditionnement en sachets peut constituer une option moins coûteuse. Toutefois, selon le pays, il est possible que les sachets ne soient pas couramment utilisés pour le conditionnement des produits pharmaceutiques. Il est donc possible que les fabricants ne disposent pas des équipements adéquats, et que les utilisateurs associent les sachets aux cosmétiques et non aux médicaments, ce qui peut prêter à confusion.

Spécifications en matière de bioéquivalence

Une dispense de démonstration de bioéquivalence peut être demandée, conformément à la Série de rapports techniques de l'OMS n° 992, qui indique qu'aucune étude de bioéquivalence n'est nécessaire lorsque des produits pharmaceutiques équivalents sont des produits topiques préparés sous forme de solution aqueuse et qu'ils contiennent la même substance active dans une concentration molaire identique ainsi que les mêmes excipients dans des concentrations similaires à celles du produit de référence.

Umbipro® (gel de digluconate de chlorhexidine à 7,1 %, permettant d'obtenir de la chlorhexidine à 4 %, GlaxoSmithKline) constitue un produit de référence approprié. La composition du produit proposé doit être identique à celle du produit de référence.

AMOXICILLINE

COMPRIMÉS DISPERSIBLES, 250 MG

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

L'amoxicilline est un antibiotique performant à large spectre de la famille de la pénicilline. Il est souvent prescrit aux enfants pour le traitement de la pneumonie et d'autres maladies, notamment les infections bactériennes des oreilles, des sinus, de la gorge, des voies urinaires, de la peau, de l'abdomen et du sang. Dans ses recommandations pour le traitement à domicile de la pneumonie publiées en 2014, l'OMS a établi que l'amoxicilline dispersible était le traitement de première intention le plus adapté au traitement de la pneumonie chez les enfants de moins de cinq ans.¹ L'amoxicilline 250 mg sous forme de comprimés dispersibles fait partie de la Liste des médicaments essentiels et de la Liste des médicaments prioritaires destinées aux enfants, établies par l'OMS.² Elle est également considérée comme un médicament essentiel pour la santé infantile par la Commission des Nations Unies sur les produits d'importance vitale pour les femmes et les enfants.

L'OMS estime que les comprimés dispersibles de 250 mg d'amoxicilline constituent la forme galénique la plus pratique pour traiter la pneumonie infantile en environnement communautaire, en particulier dans les endroits éloignés ne proposant aucune source fiable d'approvisionnement en eau potable et en électricité. Les comprimés sont moins coûteux et plus faciles à stocker et transporter que les suspensions buvables en flacon. Par ailleurs, l'utilisation d'un comprimé dispersible ne nécessite que peu de manipulations : il peut être ingéré très facilement après dissolution dans une petite quantité d'eau. Il n'est ainsi pas nécessaire de casser ou réduire en poudre des comprimés pour adultes afin d'obtenir la dose requise pour un enfant ni d'utiliser des appareils de mesure fournis avec les formes galéniques liquides, imprécises et à susceptibles de provoquer des erreurs de dosage.

¹ OMS. *Classification et traitement des cas de pneumonie chez l'enfant dans les établissements de santé selon l'OMS : version révisée*. Genève : OMS, 2014. Disponible à l'adresse https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-pneumonia-treatment/fr/.

² OMS. *Priority Medicines for Mothers and Children 2011 (Médicaments prioritaires pour les mères et les enfants, 2011)*. Genève : OMS, 2011. Disponible à l'adresse http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/emp_mar2011.1/en/.

POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. L'achat doit être réalisé auprès de sources de confiance, à savoir des fabricants approuvés par l'UNICEF ou justifiant de la fourniture de produits de qualité par le passé.
2. Les acheteurs doivent s'assurer que le fabricant des comprimés dispersibles d'amoxicilline candidats a évalué le masquage du goût. En effet, le goût d'un comprimé dispersible constitue un paramètre crucial, qui conditionne son acceptabilité par l'enfant et donc l'observance du traitement. Il est ainsi nécessaire de masquer le goût du comprimé en y ajoutant un arôme fruité et/ou des édulcorants. Ces arômes et édulcorants doivent être courants dans les régions dans lesquelles le produit sera utilisé. L'acceptation du produit par les mères est essentielle à l'observance du traitement par les enfants. L'annexe à ce document contient un bref guide permettant d'évaluer le goût.
3. Les acheteurs doivent concentrer leurs efforts sur la qualité du produit afin de s'assurer de son innocuité pour les patients.

POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

Caractéristiques du produit

Le produit doit se conformer aux caractéristiques de qualité détaillées dans la section « [Caractéristiques du produit](#) » ci-dessous.

Les acheteurs doivent s'assurer que le temps de désintégration des produits soit testé conformément à la monographie de la pharmacopée applicable, et que les données de désintégration du certificat d'analyse soient vérifiées. Les comprimés dispersibles d'amoxicilline doivent se désintégrer intégralement en trois minutes dans une petite quantité (5 à 10 ml) de liquide (eau potable ou lait).

Il convient de préférer les formulations sans colorants.

Conditionnement et étiquetage

N'achetez que des comprimés dispersibles. Il s'agit de la forme galénique la plus adaptée au traitement des nourrissons et des jeunes enfants. Les comprimés dispersibles sont supérieurs aux suspensions buvables d'amoxicilline sur le plan de la stabilité et du stockage.

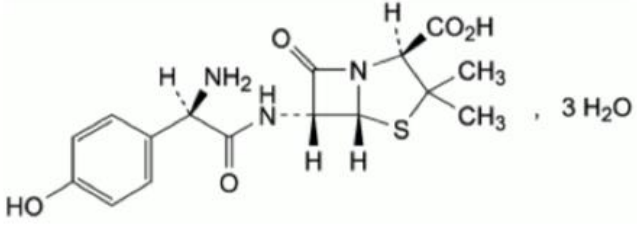
Les comprimés dispersibles d'amoxicilline doivent uniquement être conditionnés sous blister, car ils sont sensibles à l'humidité. Les comprimés en flacons ou autres conditionnements primaires multidoses du même type seront exposés à l'humidité à chaque ouverture dudit conditionnement primaire et risquent ainsi de commencer à se désintégrer.

L'annexe du présent document contient des informations supplémentaires concernant le conditionnement et l'étiquetage.

Stockage, transport et distribution

Les acheteurs doivent s'assurer auprès des fabricants que les données de stabilité sont compatibles avec la durée de conservation et les conditions de stockage prévues. La durée de conservation standard des comprimés dispersibles d'amoxicilline est de trois ans à température ambiante.

Il convient d'accorder la priorité aux formulations ayant fait l'objet d'études de stabilité à long terme réalisées dans les conditions des zones IVa ou IVb (30 °C/HR de 65 %/75 %).

Nom du médicament	Amoxicilline 250 mg, comprimés dispersibles
Nom chimique	Amoxicilline trihydratée (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]-amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2- carboxylique trihydratée
Structure chimique	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S, 3H ₂ O 
Forme pharmaceutique	Comprimés dispersibles
Composition qualitative et quantitative	Chaque comprimé contient de l'amoxicilline trihydratée équivalent à 250 mg d'amoxicilline. Liste des excipients classiques ³ : <ul style="list-style-type: none"> – Aspartame – Silice colloïdale anhydre – Stéarate de magnésium – Cellulose microcristalline – Crospovidone – Autres édulcorants – Arômes
Conditionnement et présentation	Les comprimés dispersibles d'amoxicilline sont généralement conditionnés sous blister (aluminium/PVC) ou en plaquettes (aluminium) de 10 comprimés.

³ D'après la formulation des comprimés dispersibles d'amoxicilline approuvée par l'AEM et la MHRA, mais pour des dosages différents.

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une SRA et/ou recommandés par le comité d'experts offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de tels produits, les médicaments issus de sources de confiance, comme des fabricants agréés par les agences des Nations Unies, peuvent être envisagés. Enfin, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué dans le module II.

Produits présélectionnés par l'OMS

L'amoxicilline ne fait pas partie du Programme de présélection de l'OMS. Il n'existe donc pas de produits à base d'amoxicilline présélectionnés par l'OMS.

Produits approuvés par une SRA

Au mois de février 2018, aucun comprimé dispersible de 250 mg d'amoxicilline n'a été approuvé par une autorité de réglementation.⁴

Lorsqu'un fabricant affirme qu'un produit est approuvé par une autorité de réglementation des médicaments, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l'autorisation de mise sur le marché émise par la SRA de référence
- Informations sur le produit approuvé (p. ex., résumé des caractéristiques du produit, notice d'information du produit et étiquetage par l'autorité de réglementation de référence) ;
- Déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment mais sans s'y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l'emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par la SRA de référence

Les acheteurs peuvent vérifier les informations fournies sur les sites Web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autorités réglementaires de l'Union européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en
- Swissmedic : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/preparations/medicaments-a-usage-humain-et-veterinaire.html>
- Santé Canada (Canada) : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA Australia (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

⁴ D'autres dosages (750 mg, 1 000 mg) ont été approuvés et commercialisés dans des pays couverts par des autorités de réglementation, et sont indiqués dans le traitement de diverses infections d'origine bactérienne.

Sources de confiance

Les fabricants suivants figurent sur la liste de sources approuvées de l'UNICEF pour les comprimés dispersibles de 250 mg d'amoxicilline⁵ :

- Medopharm Private Ltd (Inde)
- Medreich Plc (Royaume-Uni)
- Micro Lab Ltd (Inde)
- Remedica Ltd (Chypre)
- Sandoz d.d (Slovénie)

La production de comprimés dispersibles d'amoxicilline de 250 mg du fabricant PT Sanbe Farma, basé en Indonésie, est par ailleurs certifiée conforme aux bonnes pratiques de fabrication par le programme de présélection de l'OMS.⁶

Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles sur le site Web de l'UNICEF ou du Programme de présélection de l'OMS au moment de l'achat.

Produits liés

L'amoxicilline peut se présenter sous la forme de gélules classiques (« gélules d'amoxicilline »), de comprimés (« comprimés d'amoxicilline »), de poudre pour suspension buvable « suspension buvable d'amoxicilline » et de comprimés dispersibles (« comprimés dispersibles d'amoxicilline »). De nombreuses autres formes pharmaceutiques sont commercialisées, notamment des poudres pour solutions injectables ou perfusion, des sirops, des sachets et des gouttes buvables.

Gélules d'amoxicilline	<ul style="list-style-type: none">– Les gélules d'amoxicilline constituent la forme pharmaceutique la plus courante et sont disponibles à des dosages compris entre 125 et 1 000 mg.– Il s'agit de la forme pharmaceutique préférée chez l'adulte. Les gélules peuvent être prises sans eau si nécessaire.
Comprimés d'amoxicilline	<ul style="list-style-type: none">– Les comprimés d'amoxicilline constituent une autre forme pharmaceutique classique et disposent souvent d'une barre sécable. Ils sont disponibles à des dosages compris entre 500 et 1 000 mg.– Les comprimés sécables permettent de couper et d'ajuster le dosage en fonction de la prescription.– Ils sont moins utilisés que les gélules et doivent souvent être pris avec de l'eau.
Suspension buvable d'amoxicilline	<ul style="list-style-type: none">– L'amoxicilline en poudre pour suspension buvable est actuellement la forme pharmaceutique la plus utilisée en pédiatrie.– Elle est administrée sous forme liquide, ce qui facilite ainsi le traitement des enfants et personnes ayant du mal à avaler les formes pharmaceutiques solides telles que les comprimés et les gélules.– Elles sont disponibles à des dosages allant de 125 mg/5 ml à 500 mg/5 ml.

⁵ Liste disponible à l'adresse https://www.unicef.org/supply/files/Amoxicillin_DT_Product_Profile_and_Supply_Update.pdf.

⁶ Informations disponibles à l'adresse https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/WHOPIR_PT-Sanbe20-21February2017.pdf.

Dans la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels pédiatriques, les formes pharmaceutiques/dosages suivants sont répertoriés⁷ :

- Poudre pour solution buvable : 125 mg (sous forme trihydratée)/5 ml ; 250 mg (sous forme trihydratée)/5 ml
- Solide pour voie orale : 250 mg ; 500 mg (sous forme trihydratée)
- Poudre pour solution injectable : 250 mg ; 500 mg, 1 g (sous forme de sodium) en flacons

Le dosage de l'amoxicilline dépend du poids de l'enfant, et il existe un risque de résistance microbienne en cas de sous-dosage et de toxicité en cas de surdosage. Il est donc essentiel que les formulations pédiatriques permettent une posologie ajustable. L'utilisation de comprimés classiques nécessite souvent de casser des comprimés pour adultes en petits morceaux, puis de les écraser et de les mélanger à de la nourriture ou du liquide, ce qui peut entraîner une certaine imprécision. Avec les formes liquides, il est bien plus simple d'établir une posologie en fonction du poids. Toutefois, les appareils de mesure fournis avec de tels médicaments sont imprécis et peuvent entraîner un sous-dosage ou un surdosage significatif. L'OMS recommande donc le recours à des comprimés dispersibles. Il s'agit de la forme pharmaceutique la plus pratique pour les enfants, car ils offrent une précision de dosage optimale, sont moins coûteux que les comprimés classiques, sont plus stables et plus durables que les liquides et sont moins encombrants à transporter et à stocker.

Les avantages des comprimés dispersibles d'amoxicilline par rapport aux suspensions buvables sont les suivants :

- Les comprimés dispersibles d'amoxicilline sont moins coûteux que les suspensions buvables équivalentes.
- Leur volume et leur poids inférieurs les rendent plus intéressants du point de vue de la logistique et de la chaîne d'approvisionnement.
- Ils peuvent être administrés aux patients ayant des difficultés à avaler.
- Les comprimés dispersibles d'amoxicilline simplifient la prise en charge des cas dans la communauté et offrent une précision de dosage supérieure aux suspensions buvables, qui nécessitent une mesure et un mélange manuels.
- Les comprimés dispersibles d'amoxicilline n'ont pas besoin d'être réfrigérés.

⁷ Traitement de première intention de la pneumonie communautaire (légère à modérée), la pneumonie communautaire (sévère), la malnutrition aiguë sévère avec complications, les infections des voies urinaires inférieures, les otites moyennes, la pharyngite, le sepsis chez le nourrisson et l'enfant, la sinusite et la malnutrition aiguë sévère sans complications.

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



Les comprimés dispersibles d'amoxicilline n'imposent aucune contrainte en matière de chaîne du froid.

Durée de conservation : 36 mois, variable selon le fabricant. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.

Conditions de stockage : ne pas stocker à plus de 30 °C.

L'anneau bêta-lactame de l'amoxicilline peut se rompre fortement dans un environnement chaud et humide, en cas d'utilisation d'emballages inadaptés et de stockage dans des conditions inappropriées.

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Ce produit doit répondre aux exigences de la pharmacopée américaine (USP)⁸ ou équivalent.

Par ailleurs, une évaluation du masquage du goût et de l'acceptabilité de la formulation doit être réalisée pendant le développement du produit pour garantir son acceptation par les enfants. Le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments a publié un petit guide expliquant comment évaluer le goût d'un médicament. Ce guide est résumé en annexe.

Tableau A-1. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables aux comprimés dispersibles d'amoxicilline

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification : CCM	Le rapport frontal (Rf) de la tache principale de la solution testée correspond à celui de la solution de référence.	USP<201>
Dosage	90-110 %	CLHP, USP<621>
Désintégration	3 minutes maximum	USP<701>
Dissolution	Au moins 80 % (Q) de la quantité d'amoxicilline indiquée sur l'étiquette est dissoute.	USP<711>
Uniformité des unités de dosage	Répond aux exigences	USP<905>
Finesse de la dispersion	Une dispersion fluide traversant un tamis de 710 microns est obtenue.	Conformément à la monographie USP des comprimés d'amoxicilline pour suspension buvable

⁸ Au mois de février 2018, il n'existait pas de monographie des comprimés dispersibles d'amoxicilline publiée dans les pharmacopées internationale et britannique. Pour prendre connaissance des informations les plus récentes à ce sujet, rendez-vous sur <http://apps.who.int/phint/fr/p/about/> et consultez la pharmacopée britannique.

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

L'OMS recommande d'utiliser l'amoxicilline par voie orale en première intention dans les cas de pneumonie avec respiration rapide ou tirage sous-costal.

L'amoxicilline par voie orale est également indiquée dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant :

- Sinusite bactérienne aiguë
- Otite moyenne aiguë
- Angine et pharyngite à streptocoque aiguë
- Exacerbations aiguës des bronchites chroniques
- Pneumonie communautaire
- Cystite aiguë
- Bactériurie asymptomatique pendant la grossesse
- Pyélonéphrite aiguë
- Fièvre typhoïde et paratyphoïde
- Abscess dentaire avec cellulite étendue
- Infections des articulations prothétiques
- Élimination d'*Helicobacter pylori*
- Maladie de Lyme

L'amoxicilline par voie orale est également indiquée dans la prophylaxie de l'endocardite.

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

Posologie pour le traitement de la pneumonie chez l'enfant de 2 à 59 mois

CATÉGORIE DE PNEUMONIE	ÂGE/POIDS DE L'ENFANT	POSOLOGIE DES COMPRIMÉS DISPERSIBLES D'AMOXICILLINE (250 MG)
Pneumonie associée à une respiration rapide	2 à 12 mois (4 à 10 kg)	1 comprimé 2 fois par jour pendant 5 jours (10 comprimés)
	12 mois à 5 ans (10 à 19 kg)	2 comprimés 2 fois par jour pendant 5 jours (20 comprimés)
Pneumonie associée à une respiration rapide et un tirage sous-costal	2 à 12 mois (4 à 10 kg)	1 comprimé 2 fois par jour pendant 5 jours (10 comprimés)
	12 mois à 3 ans (10 à 14 kg)	2 comprimés 2 fois par jour pendant 5 jours (20 comprimés)
	3 à 5 ans (14 à 19 kg)	3 comprimés 2 fois par jour pendant 5 jours (30 comprimés)

Autres indications

La posologie choisie pour traiter une infection donnée doit prendre en compte les éléments suivants :

- Pathogènes attendus et susceptibilité probable aux agents antibactériens
- Gravité et site de l'infection
- Âge, poids et fonction rénale du patient, comme indiqué ci-dessous

La durée du traitement doit être déterminée en fonction du type de l'infection et de la réponse du patient. De manière générale, elle doit être aussi courte que possible. Certaines infections imposent des traitements plus longs.

Enfants de moins 40 kg

Les enfants peuvent prendre des gélules, des comprimés dispersibles (suspensions) ou des sachets. Les suspensions pédiatriques sont recommandées chez l'enfant de moins de 6 mois. Les enfants à partir de 40 kg doivent suivre la posologie adulte.

Posologies recommandées chez l'enfant de moins de 40 kg

INDICATION*	POSOLOGIE
Sinusite bactérienne aiguë, otite moyenne aiguë, pneumonie communautaire, cystite aiguë, pyélonéphrite aiguë et abcès dentaire avec cellulite étendue	20 à 90 mg/kg/jour en plusieurs prises**
Angine et pharyngite à streptocoque aiguë	40 à 90 mg/kg/jour en plusieurs prises**
Fièvre typhoïde et paratyphoïde	100 mg/kg/jour en trois prises
Prophylaxie de l'endocardite	50 mg/kg par voie orale en une prise, 30 à 60 minutes avant l'intervention
Maladie de Lyme	Prise en charge précoce : 25 à 50 mg/kg/jour en trois prises pendant 10 à 21 jours Prise en charge tardive (atteinte systémique) : 100 mg/kg/jour en trois prises pendant 10 à 30 jours

* Il convient de suivre les directives de traitement officielles pour chacune de ces indications.

** Une posologie en deux prises quotidiennes ne doit être envisagée que pour les dosages les plus élevés.

Adultes et enfants à partir de 40 kg

Posologies recommandées chez l'adulte et l'enfant à partir de 40 kg

INDICATION*	POSOLOGIE
Sinusite bactérienne aiguë, pyélonéphrite aiguë, abcès dentaire avec cellulite étendue, cystite aiguë	250 à 500 mg toutes les 8 heures, 750 mg à 1 g toutes les 12 heures Pour les infections les plus sévères, 750 mg à 1 g toutes les 8 heures Les cas de cystite aiguë peuvent être traités par 3 g deux fois par jour, pendant un jour
Otite moyenne aiguë, angine et pharyngite aiguës à streptocoque, exacerbations aiguës de bronchites chroniques	500 mg toutes les 8 heures, 750 mg à 1 g toutes les 12 heures Pour les infections les plus graves, 750 mg à 1 g toutes les 8 heures pendant 10 jours
Pneumonie communautaire	500 mg à 1 g toutes les 8 heures
Fièvre typhoïde et paratyphoïde	500 mg à 2 g toutes les 8 heures
Infections des articulations prothétiques	500 mg à 1 g toutes les 8 heures
Prophylaxie de l'endocardite	2 g par voie orale en une prise, 30 à 60 minutes avant l'intervention
Maladie de Lyme	Prise en charge précoce : 500 mg à 1 g toutes les 8 heures, pour un maximum de 4 g/jour en plusieurs prises pendant 14 jours (10 à 21 jours) Prise en charge tardive (atteinte systémique) : 500 mg à 2 g toutes les 8 heures, pour un maximum de 6 g/jour en plusieurs prises pendant 10 à 30 jours

* Il convient de suivre les directives de traitement officielles pour chacune de ces indications.

Insuffisance rénale

Posologies recommandées en cas d'insuffisance rénale

DFG (ML/MIN)	ENFANTS DE MOINS DE 40 kg*	ADULTES ET ENFANTS À PARTIR DE 40 KG
Supérieur à 30	Aucun ajustement nécessaire	Aucun ajustement nécessaire
10 à 30	15 mg/kg, deux fois par jour (max. 500 mg deux fois par jour)	Max. 500 mg deux fois par jour
Inférieur à 10	15 mg/kg en une seule prise par jour (max. 500 mg)	Max. 500 mg/jour

* Dans la majorité des cas, on privilégiera un traitement par voie parentérale.

Hémodialyse

Chez les patients sous hémodialyse, l'amoxicilline peut être éliminée de la circulation sanguine.

Posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant à partir de 40 kg

15 mg/kg/jour en une seule prise par jour

Il convient d'administrer avant l'hémodialyse une dose supplémentaire de 15 mg/kg. Pour restaurer le taux circulant, il convient d'administrer après l'hémodialyse une dose supplémentaire de 15 mg/kg.

Chez les patients sous dialyse péritonéale : 500 mg d'amoxicilline maximum par jour

Insuffisance hépatique

Établir la posologie avec précaution et contrôler la fonction hépatique à intervalles réguliers.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à n'importe quel type de pénicilline ou à l'un des excipients.

Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate et grave (p. ex., anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (p. ex., céphalosporine, carbapénème ou monobactame).

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Avant de commencer un traitement par amoxicilline, il convient d'établir avec précision les antécédents éventuels de réaction d'hypersensibilité aux pénicillines, céphalosporines et autres bêta-lactamines.

Des réactions graves et parfois fatales d'hypersensibilité (anaphylaxie) ont été signalées chez des patients traités par pénicilline. Ces réactions sont plus fréquentes chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à la pénicilline et chez les personnes atopiques. En cas de réaction allergique, le traitement par amoxicilline doit être interrompu et remplacé par un traitement alternatif approprié.

Micro-organismes non sensibles

L'amoxicilline n'est pas adaptée au traitement de certains types d'infections, sauf si la sensibilité du pathogène concerné est déjà documentée et connue, ou qu'il est extrêmement probable que le pathogène réponde à un traitement par amoxicilline. Ce point est particulièrement important dans le traitement des patients souffrant d'infections des voies urinaires ou d'infections ORL graves.

Convulsions

Des convulsions peuvent survenir chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou recevant des doses élevées d'amoxicilline, ainsi que chez les patients prédisposés (antécédents de crises d'épilepsie, épilepsie traitée ou troubles méningés).

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la posologie doit être ajustée selon le degré de l'insuffisance.

Réactions cutanées

La survenue au début du traitement d'un érythème généralisé pustuleux accompagné de fièvre peut constituer un symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée. Une telle réaction impose l'interruption du traitement par amoxicilline et constitue une contre-indication pour tout traitement ultérieur.

Il convient d'éviter le traitement par amoxicilline en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car la survenue d'un exanthème morbilliforme est associée à l'utilisation de cette molécule chez les patients souffrant de cette affection.

Réaction de Jarisch-Herxheimer

Une réaction de Jarisch-Herxheimer a déjà été observée lors du traitement de la maladie de Lyme par amoxicilline. Cette réaction est directement liée à l'activité bactéricide de l'amoxicilline sur la bactérie à l'origine de la maladie de Lyme, le spirochète *Borrelia burgdorferi*. Il convient d'expliquer aux patients qu'il s'agit d'un effet courant et généralement passager du traitement par antibiotique de la maladie de Lyme.

Surdéveloppement des micro-organismes non sensibles

Une prise prolongée peut occasionnellement entraîner un surdéveloppement des micro-organismes non sensibles. La survenue de colites des antibiotiques a été signalée avec la quasi-totalité des agents antibactériens. Ces colites pouvant présenter une sévérité modérée à létale, il est important de garder ce diagnostic à l'esprit pour les patients souffrant de diarrhée pendant ou après l'administration d'antibiotiques. En cas de survenue d'une colite des antibiotiques, le traitement par amoxicilline doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié mis en place après consultation d'un médecin. Les substances médicamenteuses antipéristaltiques sont contre-indiquées dans ce type de situation.

Traitement prolongé

Une évaluation régulière du fonctionnement des organes, notamment des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique, est conseillée en cas de traitement prolongé. Une augmentation du taux d'enzymes hépatiques ainsi que des modifications de la numération sanguine ont été signalées.

Anticoagulants

Un allongement du temps de Quick a été signalé chez les patients sous amoxicilline. Une surveillance appropriée doit être mise en place en cas de prise concomitante d'anticoagulants. Un ajustement de la dose des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation.

Cristallurie

De rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients souffrant d'un débit urinaire réduit, principalement lors de traitements par voie parentérale. Lors de l'administration de fortes doses d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport liquidien et un débit urinaire appropriés pour réduire le risque de cristallurie induite par l'amoxicilline. Chez les patients munis d'un cathéter urinaire, une vérification régulière de la perméabilité doit être effectuée.

Interférence avec les tests de diagnostic

Des taux sériques et urinaires élevés d'amoxicilline peuvent influencer sur certains examens biologiques. En raison d'une concentration urinaire élevée en amoxicilline, les méthodes chimiques génèrent fréquemment des faux positifs.

Lors de la vérification de la présence de glucose dans les urines pendant un traitement par amoxicilline, il est recommandé d'utiliser des méthodes basées sur l'enzyme glucose oxydase.

La présence d'amoxicilline peut fausser les résultats des examens de dosage de l'œstriol chez les femmes enceintes.

Informations importantes concernant les excipients

Ce médicament contient de l'aspartame, qui est une source de phénylalanine. Il doit être administré avec précaution chez les patients souffrant de phénylcétonurie.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

Probénécide

L'utilisation concomitante de probénécide est déconseillée. Le probénécide réduit la sécrétion tubulaire de l'amoxicilline par les reins. Une prise concomitante de probénécide peut entraîner une hausse de la concentration sanguine d'amoxicilline et un allongement de sa durée de conservation.

Allopurinol

L'administration concomitante d'allopurinol et d'amoxicilline majore le risque de réactions cutanées d'origine allergique.

Tétracyclines

Les tétracyclines et autres médicaments bactériostatiques peuvent interférer avec les effets bactéricides de l'amoxicilline.

Anticoagulants par voie orale

Les anticoagulants par voie orale et les antibiotiques à base de pénicilline sont fréquemment associés sans qu'aucune interaction soit signalée. Toutefois, la littérature indique des cas d'augmentation du rapport international normalisé (INR) chez les patients sous acénocoumarol ou warfarine qui se voient prescrire un traitement par amoxicilline. Si une telle administration concomitante est nécessaire, le temps de Quick ou le rapport international normalisé doivent être surveillés régulièrement lors de la mise en place ou de l'arrêt du traitement par amoxicilline. Par ailleurs, un ajustement de la dose des anticoagulants oraux peut être nécessaire.

Méthotrexate

Les antibiotiques à base de pénicilline peuvent réduire l'excrétion du méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études sur les animaux ne permettent pas de conclure à des effets délétères directs ou indirects sur la santé reproductive. Les données limitées disponibles concernant la prise d'amoxicilline pendant la grossesse humaine n'indiquent pas de risque accru de malformation congénitale. La prise d'amoxicilline est conseillée en cours de grossesse lorsque les bénéfices attendus surpassent les risques potentiels associés au traitement.

Allaitement

L'amoxicilline est excrétée dans le lait maternel en petite quantité et entraîne un risque de sensibilisation. Par conséquent, des affections fongiques touchant les membranes muqueuses de l'enfant allaité et des diarrhées peuvent se déclarer et nécessiter l'interruption de l'allaitement. L'amoxicilline ne doit être prescrite chez la femme allaitante qu'après une évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant les effets de l'amoxicilline sur la fertilité humaine. Les études menées sur la reproduction animale n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, certains effets indésirables (p. ex., réactions allergiques, vertiges, convulsions) sont possibles et peuvent influencer sur la capacité à conduire et utiliser des machines.

Effets indésirables

Les catégories suivantes sont utilisées pour définir les fréquences des effets indésirables :

- Très fréquents ($\geq 1/10$)
- Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rares ($< 1/10\ 000$)
- Inconnus (les données disponibles ne permettent pas de réaliser une estimation)

Infections et infestations

Très rares : candidoses cutanéomuqueuses

Troubles du système sanguin et lymphatique

Très rares : leucopénie réversible (notamment neutropénie ou agranulocytose sévère), thrombocytopénie sévère, anémie hémolytique. Allongement du temps de saignement et du temps de Quick

Troubles du système immunitaire

Très rares : réactions allergiques graves, y compris œdème angioneurotique, anaphylaxie, maladie sérique, vascularite d'hypersensibilité

Inconnus : réaction de Jarisch-Herxheimer

Troubles du système nerveux

Très rares : hyperkinésie, vertiges, convulsions

Troubles gastro-intestinaux

- Données issues d'essais cliniques
 - * Fréquents : diarrhée, nausées
 - * Peu fréquents : vomissements
- Données de pharmacovigilance
Très rares : colite des antibiotiques (y compris colite pseudomembraneuse et colite hémorragique). Pour les formes pharmaceutiques buvables uniquement, langue noire chevelue. Pour les comprimés dispersibles et les formes pharmaceutiques buvables uniquement, décoloration superficielle de l'émail.**

Troubles hépatobiliaires

Très rares : hépatite et ictère cholestatique ; élévation modérée des AST et/ou ALT

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

- Données issues d'essais cliniques
 - * Fréquents : érythème.
 - * Peu fréquents : urticaire, prurit
- Données de pharmacovigilance
 - * Très rares : réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite bulleuse et exfoliante, pustulose exanthématique aiguë généralisée

Troubles rénaux et du système urinaire

Très rares : néphrite interstitielle, cristallurie

Remarques

* L'incidence de ces événements indésirables a été calculée à partir d'essais cliniques portant sur une cohorte d'environ 6 000 adultes et enfants sous amoxicilline.

** Pour les comprimés dispersibles et les formes galéniques buvables uniquement, une décoloration superficielle de l'émail a été signalée chez l'enfant. Une bonne hygiène buccale peut contribuer à limiter ce phénomène, car cette décoloration disparaît généralement au brossage.

Surdosage

Symptômes et signes de surdosage

Des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) ainsi qu'un déséquilibre liquidien et électrolytique peuvent survenir. Des cas de cristallurie à l'amoxicilline pouvant entraîner une insuffisance rénale ont été observés. Des convulsions peuvent survenir chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou recevant des doses élevées d'amoxicilline.

Traitement de l'intoxication

Un traitement symptomatique des troubles gastro-intestinaux est possible, mais il convient de porter une attention particulière à l'équilibre liquidien et électrolytique.

L'amoxicilline peut être éliminée de la circulation sanguine par hémodialyse.

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Les informations de la présente annexe ont pour but d'aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de réaliser une présélection complète de produits à base d'amoxicilline. Lors de l'évaluation de l'intégralité de la documentation de la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations spécifiques suivantes concernant les comprimés dispersibles d'amoxicilline.

Principe actif

L'amoxicilline ne fait pas partie du Programme de présélection de l'OMS. Il n'existe donc aucun principe actif présélectionné par l'OMS.

Plusieurs fabricants du principe actif ont obtenu un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP), confirmant qu'il présente une qualité suffisante pour être utilisé dans un médicament.

Fabricants du principe actif (amoxicilline) disposant d'un certificat CEP

SUBSTANCE	DÉTENTEUR DU CERTIFICAT	NUMÉRO DE CERTIFICAT	DATE DE MISE SUR LE MARCHÉ	TYPE
Amoxicilline trihydratée micronisée, poudre de densité normale et élevée (monographie 260)	Zhuhai United Laboratories Co, Ltd., CN 519 040 Sanzao Town (Chine)	R1-CEP 2006-039-Rev 01	26/04/2017	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée (monographie 260)	Sun Pharmaceutical Industries Ltd, IN 400 063 Mumbai (Inde)	R1-CEP 1997-028-Rev 04	29/05/2015	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée compactée (monographie 260)	Zhuhai United Laboratories Co, Ltd, CN 519 040 Sanzao Town (Chine)	R1-CEP 2007-191-Rev 02	26/04/2017	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée, poudre compactée de niveau A pour compression directe (monographie 260)	Fersinsa GB S.A. De C.V., MX 25900 Ramos Arizpe (Mexique)	R2-CEP 1995-030-Rev 02	02/06/2014	Substance chimique

SUBSTANCE	DÉTENTEUR DU CERTIFICAT	NUMÉRO DE CERTIFICAT	DATE DE MISE SUR LE MARCHÉ	TYPE
Amoxicilline trihydratée compactée (monographie 260)	North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co, Ltd CN 052 165 Shijiazhuang (Chine)	R1-CEP 2009-329-Rev 00	17/03/2015	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée (monographie 260)	Aurobindo Pharma Ltd IN 500 038 Hyderabad (Inde)	R1-CEP 2007-147-Rev 03	03/10/2017	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée (monographie 260)	Oman Chemicals and Pharmaceuticals L.LC OM 512 Al Buraimi (Oman)	R1-CEP 1996-060-Rev 03	20/12/2010	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée (monographie 260)	Antibióticos de León SLU, E-24009 León (Espagne)	R1-CEP 2001-123-Rev 03	16/02/2015	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée compactée (monographie 260)	CSPC Zhongnuo Pharmaceutical (Shijiazhuang) Co Ltd, CN 050 041 Shijiazhuang, Chine	R1-CEP 2012-245-Rev 00	26/01/2018	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée (monographie 260)	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd, GB TW8 9GS London (Royaume-Uni)	R1-CEP 2000-010-Rev 03	25/03/2014	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée (monographie 260)	North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co Ltd, CN 052 165 Shijiazhuang (Chine)	R1-CEP 2004-074-Rev 00	30/04/2013	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée (monographie 260)	Teva Pharmaceutical Industries Ltd, IL 49131 Petach Tikva (Israël)	R1-CEP 2004-146-Rev 01	01/08/2013	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée, codes 472191, 472188, 472205, 451787, 440017, 440029, 452360 (monographie 260)	Sandoz Industrial Products S.A., E-08520 Les Franqueses del Vallès (Espagne)	R2-CEP 1995-034-Rev 06	12/11/2015	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée (monographie 260)	United Laboratories (Inner Mongolia) Co Ltd CN 015 000 Bayannaer (Chine)	R0-CEP 2012-078-Rev 02	08/02/2016	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée (monographie 260)	CSPC Zhongnuo Pharmaceutical (Shijiazhuang) Co Ltd, CN 050 041 Shijiazhuang (Chine)	R1-CEP 2004-147-Rev 00	22/04/2013	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée Almería (Espagne) (monographie 260)	DSM Sinochem Pharmaceuticals Netherlands B.V., NL 2613 Delft (Pays-Bas)	R1-CEP 2001-367-Rev 04	05/02/2015	Substance chimique

SUBSTANCE	DÉTENTEUR DU CERTIFICAT	NUMÉRO DE CERTIFICAT	DATE DE MISE SUR LE MARCHÉ	TYPE
Amoxicilline trihydratée, processus enzymatique (monographie 260)	Aurobindo Pharma Ltd IN 500 038 Hyderabad (Inde)	R0-CEP 2017-037-Rev 00	06/12/2017	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée, processus enzymatique (monographie 260)	North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co Ltd, CN 052 165 Shijiazhuang (Chine)	R0-CEP 2014-220-Rev 01	05/01/2017	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée Toansa (Inde) (monographie 260)	DSM Sinochem Pharmaceuticals Netherlands B.V., NL 2613 AX Delft (Pays-Bas)	R1-CEP 2007-226-Rev 01	17/10/2014	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée, processus enzymatique (monographie 260)	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd, UB11 1BT Stockley Park (Royaume-Uni)	R0-CEP 2015-064-Rev 01	28/09/2017	Substance chimique
Amoxicilline trihydratée, processus enzymatique, compactée (monographie 260)	North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co Ltd, CN 052 165 Shijiazhuang (Chine)	R0-CEP 2017-009-Rev 00	06/04/2017	Substance chimique

Les autres fabricants du principe actif doivent prouver leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication et fournir la documentation concernant la qualité de leur principe actif conformément aux directives de l'OMS.¹

Le principe actif doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée, par exemple la pharmacopée internationale, la pharmacopée européenne ou américaine, en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement, ou d'un organisme équivalent.

L'amoxicilline trihydratée doit de préférence être utilisée sous forme de granulés. L'humidité relative d'équilibre (ERH) de l'amoxicilline trihydratée utilisée comme principe actif doit être contrôlée avec soin par un séchage approprié afin qu'elle n'ait pas d'effets négatifs sur les autres aspects de la formulation. L'ERH doit être de préférence inférieure à 30 %. Une ERH entre 10 et 20 % est recommandée.

Excipients

Les excipients des comprimés dispersibles d'amoxicilline incluent les agents classiques de dilution (cellulose microcristalline), de désintégration (p. ex., silice colloïdale anhydre, crospovidone) et de lubrification (p. ex., stéarate de magnésium).

¹ Organisation mondiale de la Santé. 2012. « Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part. » (Directives concernant la soumission de documentation relative à un produit pharmaceutique (générique) multi-source prêt à l'usage pour sa présélection par l'OMS) Annexe 4 du document : Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 46^e rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 970. Genève : OMS.

Les comprimés dispersibles d'amoxicilline peuvent inclure un ou plusieurs arômes et édulcorants appropriés pour favoriser leur acceptabilité. L'étiquette doit indiquer les noms et quantités de toute substance ajoutée. Ces substances ajoutées :

- ne doivent présenter aucun risque avec les quantités utilisées ;
- ne doivent pas dépasser la quantité minimale requise pour présenter l'effet souhaité ;
- ne doivent pas avoir d'effet délétère sur la biodisponibilité, l'efficacité thérapeutique ou l'innocuité de la préparation ;
- ne doivent pas interférer avec les dosages et tests réalisés pour déterminer la conformité aux normes de la pharmacopée.

La qualité des matières premières utilisées dans la formulation peut affecter la stabilité du produit. Les excipients non solubles peuvent réduire le taux de dissolution de l'amoxicilline trihydratée. La formulation doit ainsi contenir le moins d'excipients possible pour limiter les effets délétères sur la stabilité du produit.

Processus de fabrication

Les comprimés dispersibles d'amoxicilline doivent être fabriqués par granulation sèche ou compression directe. La granulation humide n'est pas recommandée, car la formulation est très sensible aux conditions d'humidité et de température.

Conditionnement

Les comprimés dispersibles d'amoxicilline sont généralement conditionnés sous blister (aluminium/PVC) ou en plaquettes (aluminium).

L'adéquation du contenant doit être démontrée, et notamment les caractéristiques suivantes :

Sécurité

- Déclarations de conformité aux réglementations applicables sur les additifs alimentaires (réglementations de la FDA (États-Unis) ou réglementations européennes, par exemple)

Protection

- Taux de perméabilité à la vapeur d'eau et de transmission de la lumière conformes à USP<671>

Compatibilité

- Données de stabilité accélérées et à long terme des produits finis conditionnés

Spécifications en matière de bioéquivalence

L'amoxicilline est un médicament appartenant à la classe I du système BCS (forte solubilité et forte perméabilité). Elle peut ainsi bénéficier d'une dispense d'étude de bioéquivalence dans les conditions suivantes :

1. La forme pharmaceutique se dissout rapidement (conformément aux critères ci-dessous) et le profil de dissolution du produit multisource (générique) est similaire à celui du produit de référence dans des solutions tampons aqueuses de pH égal à 1,2,

4,5 et 6,8 selon la méthode de dissolution par palette (75 tr/min) ou panier (100 tr/min) et répond aux critères de similarité des profils de dissolution $f_2 \geq 50$ (ou critère statistique équivalent).

2. Si le produit de référence et le produit multisource se dissolvent très rapidement (tel que défini ci-dessous), les deux produits sont supposés équivalents et aucune comparaison de profil n'est demandée.

Dissolution très rapide

Un produit multisource présente une dissolution très rapide lorsqu'au moins 85 % de la quantité de principe actif indiquée sur l'étiquette se dissout en 15 minutes à 37 ± 1 °C selon la méthode de dissolution par palette (75 tr/min) ou panier (100 tr/min) dans un volume de maximum 900 ml des solutions suivantes :

- Solution de HCl ou solution tampon de pH 1,2
- Solution tampon d'acétate de pH 4,5
- Solution tampon de phosphate de pH 6,8

Dissolution rapide

Un produit multisource présente une dissolution rapide lorsqu'au moins 85 % de la quantité de principe actif indiquée sur l'étiquette se dissout en 30 minutes à 37 ± 1 °C à l'aide de la méthode de dissolution par palette (75 tr/min.) ou par panier (100 tr/min.) dans un volume maximum de 900 ml des solutions suivantes :

- Solution HCl ou tampon d'un pH de 1,2
- Solution tampon d'acétate d'un pH de 4,5
- Solution tampon de phosphate d'un pH de 6,8

Il est recommandé d'utiliser les solutions tampons conformes aux exigences d'une pharmacopée (par ex. la pharmacopée internationale) en appliquant ces trois valeurs de pH. Il n'est pas conseillé d'utiliser de tensioactifs dans la solution de dissolution. Des enzymes (pepsine à pH 1,2 et pancréatine à pH 6,8) peuvent être utilisées si le médicament contient de la gélatine (gélules ou capsules) en raison de la possibilité de réticulation.

Il doit être prouvé que les excipients présents dans la formulation du produit multisource peuvent bien être utilisés dans des produits contenant le principe actif et que ces excipients n'entraîneront aucune différence entre le produit de référence et le produit multisource en matière d'absorption (par ex. effets sur la motilité gastro-intestinale ou interactions avec les processus de transport) ni aucune différence susceptible de générer des interactions modifiant la pharmacocinétique du principe actif.

Il est ainsi recommandé que les excipients utilisés soient les mêmes que ceux du produit de référence ou présents dans d'autres produits contenant le même principe actif que le produit multisource et disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans des pays membres du CIH. Les excipients susceptibles de modifier la biodisponibilité du principe actif (par ex. mannitol, sorbitol et tensioactifs) doivent être identifiés et leur impact doit être évalué. Ces excipients critiques doivent être qualitativement et quantitativement similaires à ceux du produit de référence.

Directives de l'AEM pour l'évaluation du masquage du goût²

Évaluation qualitative du goût par un panel

Les essais sur un panel de consommateurs constituent la meilleure façon d'évaluer un produit. Les consommateurs sont des personnes susceptibles d'utiliser le produit testé et particulièrement intéressées par la qualité du produit. Conformément à cette définition et en prenant en compte les différences sensorielles entre les adultes et les enfants, il est évident que les enfants constituent le panel de choix pour l'évaluation gustative des formulations pédiatriques.

Recommandations pour la réalisation d'études gustatives chez l'enfant

Pour concevoir une étude de palatabilité chez l'enfant, il convient d'accorder une attention particulière aux éléments clés suivants :

- Le test doit être rapide, en adéquation avec la capacité de concentration des enfants.
- Les enfants étant facilement distraits, le test doit être motivant et « amusant ».
- La procédure doit être aussi simple que possible de sorte que même les plus jeunes (moins de 6 ans) puissent la comprendre.
- Pour assurer la fiabilité de l'évaluation en évitant toute confusion et fatigue gustative, le nombre de variantes à tester doit être de 4 au maximum.

Les études de palatabilité ne sont décrites dans aucune directive réglementaire, mais doivent être considérées comme des essais cliniques conduits par du personnel qualifié sous l'égide d'un comité éthique et avec le consentement éclairé des parents ou tuteurs de l'enfant, ainsi qu'avec l'accord de l'enfant, si cela est approprié. La conception d'études appropriées et sûres pour les enfants peut poser des difficultés éthiques.

Participation et réalisation du test

En règle générale, on considère que les enfants sont capables de participer à des études de palatabilité à partir de 4 ans. Les très jeunes enfants sont souvent timides et réticents. Par ailleurs, leur capacité de compréhension et de respect des consignes est parfois limitée. Ils peuvent également perdre tout intérêt pour l'opération et avoir des difficultés à se concentrer pendant toute la durée du test. Le taux d'échec peut atteindre 50 % selon la conception et la durée du test. De plus, ils sont souvent incapables d'exprimer leur ressenti et leurs préférences.

Pour optimiser la compréhension et la motivation des enfants, il est recommandé de commencer par des concentrations élevées de l'agent à tester (arôme ou édulcorant) ou par des composants connus (par ex. des arômes courants), puis de continuer avec des composants plus spécifiques et moins fréquents (par ex. arôme fraise ou cerise, suivi d'un arôme fruit de la passion). Dans certains cas, il n'est pas recommandé de commencer par des concentrations élevées de l'agent à évaluer (par ex. édulcorant) en raison de son goût ou arrière-goût déplaisant. Pour éliminer le goût laissé par un test, il est possible de réaliser

² Agence européenne des médicaments. 2005. *Reflection Paper: Formulation of Choice for the Paediatric Formulation*. AEM/CHMP/PEG/194810/2005. Informations disponibles à l'adresse http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.

des rinçages répétés de la bouche, de manger des biscuits salés et de prévoir un intervalle suffisamment long entre chaque session.

Évaluation organoleptique : test affectif et analytique, et classement

Le point essentiel d'une évaluation organoleptique réside dans la définition de l'objectif. En effet, à partir de l'objectif du test seront déterminés le type et l'âge des participants, mais également la méthodologie de conception, de réalisation et d'interprétation de l'étude et de ses résultats.

- Les tests affectifs incluent les tests d'acceptation/de préférence. Les questions généralement posées lors de ces tests sont : « Quel échantillon préfères-tu ? », « À quel point aimes-tu ce goût ? » et « Qu'est-ce que tu n'aimes pas ? ».
- Les tests analytiques nécessitent d'utiliser des méthodologies sensorielles objectives dont le but est de déterminer les caractéristiques/propriétés de l'échantillon testé sans définir de mesures d'acceptation ou de préférence. Les tests analytiques répondent aux questions du type « Quel échantillon est le plus amer ? » ou « Quel échantillon est différent ? ». Les méthodes analytiques permettent de définir les propriétés sensorielles du médicament et de différencier plusieurs variantes, mais pas de prédire dans quelle mesure chacune d'elle sera appréciée. Elles sont souvent utilisées en tant qu'outil technique à des fins de développement et d'optimisation.
- Le classement est quant à lui une méthode très simple permettant de réaliser des évaluations des préférences ou analytiques (respectivement « Peux-tu classer les échantillons en fonction de tes préférences ? » et « Peux-tu classer les échantillons du moins amer au plus amer ? »). L'avantage de cette méthode réside dans sa simplicité. Toutefois, les résultats de l'étude peuvent être biaisés en raison de la mémoire et de la concentration limitées du testeur sur toute la durée du test. Ces limites ont plus ou moins d'impact selon l'âge des participants.

Principes d'évaluation

Dans la plupart des cas, l'évaluation porte sur l'odeur, la texture, le goût, l'arrière-goût et parfois l'apparence (couleur, par ex.) du produit. Les formulations utilisées dans le questionnaire doivent être suffisamment simples, compréhensibles et claires pour tous les participants, quels que soient leur âge, leurs aptitudes sociales et leur niveau de développement. Il est recommandé d'utiliser des termes courants appropriés à l'âge des participants pour décrire les propriétés suivantes :

- Goût sucré, salé, aigre et amer
- Consistance liquide, épaisse, visqueuse ou granuleuse
- Arrière-goût sucré, salé, aigre, amer, mais aussi âpre, engourdissant ou rafraîchissant

Les deux principes suivants d'évaluation du goût sont reconnus dans les études de palatabilité réalisées auprès d'enfants : jugement oral et échelle hédonique d'expressions faciales.

- Un jugement oral suivi par une note de 1 à 5 (avec 1 correspondant à un goût très apprécié et 5 à un goût repoussant) facilite l'évaluation statistique des données obtenues.
- L'échelle hédonique d'expressions faciales permet d'exprimer ses préférences à l'aide d'images.

On considère que les enfants de moins de 5 ou 6 ans ne sont pas capables d'exprimer leurs préférences gustatives selon la méthode préférentielle. Une estimation fiable des différences, en particulier dans ce groupe d'âge (moins de 5 ans) peut néanmoins être obtenue en exploitant les réactions verbales spontanées de l'enfant après une question de contrôle. Avec les enfants les plus jeunes, l'échelle hédonique d'expressions faciales ne peut pas être utilisée seule pour différencier les goûts des formulations testées. Les jeunes enfants peuvent associer les visages à d'autres concepts que le goût (par ex. visage souriant = je vais quitter l'hôpital et visage triste = douleur ou gêne). Les expressions faciales et les comportements du participant (sourire en coin, haussement d'épaules, vomissements ou rejet de la solution) peuvent également témoigner de l'acceptation de la formulation testée. Pour garantir la fiabilité des résultats d'une étude de palatabilité effectuée auprès de jeunes enfants, il est conseillé de faire participer les parents, les tuteurs ou les professionnels de santé en leur demandant s'ils observent une gêne ou tout autre chose en lien avec l'acceptation du médicament. Les enfants plus âgés ont, quant à eux, un esprit plus critique et peuvent distinguer les formulations à la fois en s'exprimant oralement et en utilisant l'échelle hédonique.

Indépendamment de l'âge de l'enfant et du principe d'évaluation sélectionné, il est suggéré d'inclure dans le questionnaire des questions de conclusion relatives à l'évaluation globale du goût de la formulation, par exemple « Quelle formulation était la meilleure ? » ou « Quelle formulation était la moins bonne ? ». Des approches similaires peuvent être suivies pour l'évaluation de l'arôme utilisé : « Parmi les arômes testés, lequel as-tu préféré ? » ou « Quel arôme as-tu le moins aimé ? ».

SOLUTÉ DE RÉHYDRATATION ORALE

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

Un soluté de réhydratation orale (SRO) est une poudre contenant du glucose, du chlorure de sodium, du chlorure de potassium et du citrate de sodium. Une fois dissout dans le volume d'eau requis, il permet de prévenir et de traiter la déshydratation due à une diarrhée et peut constituer un traitement de maintenance.

L'OMS et l'UNICEF recommandent d'associer les solutés de réhydratation orale avec le zinc pour traiter efficacement la diarrhée.^{1,2} Les solutés de réhydratation orale permettent de remplacer les liquides et sels essentiels perdus lors de la diarrhée. Le zinc réduit la durée et la gravité des crises, ainsi que le risque de répétition à très court terme. Ces deux produits constituent un traitement très efficace et économique de la diarrhée chez l'enfant et pourraient éviter des décès dans 93 % des cas de diarrhée.

Les SRO figurent dans la Liste des médicaments essentiels de l'OMS, la liste des médicaments prioritaires destinés aux mères et aux enfants, ainsi que dans les listes et directives de traitement nationales de la diarrhée infantile dans de nombreux pays fortement touchés. Les SRO font également partie des produits essentiels devant être plus répandus et accessibles selon la Commission des Nations Unies sur les produits d'importance vitale pour les femmes et les enfants.

¹ Organisation mondiale de la Santé. 2005. *Le traitement de la diarrhée : Manuel à l'usage des médecins et autres personnels de santé qualifiés*. Genève : OMS. Document disponible à l'adresse http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241593180/en/.

² Organisation mondiale de la Santé. 2006. *Mise en application des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée : Directives pour les décideurs et les responsables de programme*. Genève : OMS. Informations disponibles à l'adresse http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241594217/fr/.

Réhydratation orale

Remarque : en 2005, l'OMS et l'UNICEF ont recommandé de remplacer les SRO standard par une formulation présentant une osmolarité inférieure et de les associer à une supplémentation en zinc.

POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. L'approvisionnement doit être réalisé auprès de sources de confiance, à savoir des fabricants approuvés par l'UNICEF ou dont la qualité des produits a été démontrée par le passé.
2. Seules des SRO fabriqués en tant que produits pharmaceutiques conformes à toutes les exigences des BPF doivent être achetés. Les SRO sont considérés comme des médicaments car ils figurent dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Par conséquent, l'achat de ces produits doit s'effectuer selon des critères de qualité.
3. Les acheteurs doivent s'intéresser avant tout à la qualité du produit afin de s'assurer de son innocuité pour les patients.

POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

Caractéristiques du produit

Les SRO achetés doivent présenter une composition respectant celle indiquée dans la section [Caractéristiques du produit](#) ci-dessous. L'OMS et l'UNICEF recommandent actuellement l'utilisation de SRO présentant une osmolarité totale de 245 mOsm/l, contre 311 mOsm/l précédemment, en raison d'une plus grande efficacité.

Les SRO achetés ne doivent inclure que quatre ingrédients : glucose, chlorure de sodium, chlorure de potassium et citrate de sodium, dans les concentrations indiquées dans la section [Caractéristiques du produit](#) ci-dessous. Aucune étude n'a pu démontrer que l'ajout d'autres ingrédients, par exemple d'autres minéraux (notamment du zinc) ou de vitamines, améliorerait l'efficacité du produit. Pour cette raison, ni l'UNICEF ni l'OMS n'approuvent ou ne fournissent de SRO qui contiennent des additifs pour le traitement de la diarrhée chez l'enfant. Tout autre ingrédient utilisé dans le produit doit être clairement indiqué sur l'emballage. Les fabricants doivent prouver son intérêt clinique, son innocuité et sa stabilité chimique.

Conditionnement et étiquetage

Les SRO doivent être conditionnés dans des sachets en aluminium multicouche, car le produit est sensible à l'humidité. Un emballage constitué de polyéthylène (intérieur), d'aluminium (couche intermédiaire) et de polyester ou d'un autre revêtement approprié (extérieur) constitue un emballage satisfaisant pour les SRO. Toutefois, la stabilité du produit est garantie uniquement si les conditions suivantes sont satisfaites : la matière première est sèche, l'étanchéité est parfaite et le produit final est stocké de manière appropriée.

Les SRO doivent être fournis dans un emballage indiquant clairement : (1) la

masse nette totale et la masse de chaque composant exprimées en grammes ; (2) le volume d'eau nécessaire pour reconstituer la solution ; (3) les instructions pour la préparation et l'administration de la solution ; (4) un avertissement expliquant que toute solution reconstituée doit être jetée après 24 heures.

Stockage, transport et distribution

Les SRO sont stables à température ambiante et ne nécessitent pas de stockage frigorifique.

Nom du médicament

Sels de réhydratation orale hypo-osmolaires

Forme pharmaceutique

Poudre pour solution orale

Poudre cristalline blanche, sans odeur

Remarque : trois formes galéniques sont possibles pour les formulations de SRO recommandées par l’OMS : poudre, comprimé et liquide. Ce document concerne uniquement les SRO sous forme de poudre, qui est la forme galénique qui figure sur la Liste des médicaments essentiels de l’OMS

Composition qualitative et quantitative**Composition des SRO**

COMPOSANT	FORMULE CHIMIQUE	CONCENTRATION (g/l)
Chlorure de sodium	NaCl	2,6
Glucose, anhydre	C ₆ H ₁₂ O ₆	13,5
Chlorure de potassium	KCl	1,5
Citrate de sodium, dihydraté	C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ ·2H ₂ O	2,9

Concentrations obtenues après dissolution dans de l’eau potable

COMPOSANT	CONCENTRATION
Sodium	75 mmol/l
Chlorure	65 mmol/l
Glucose, anhydre	75 mmol/l
Potassium	20 mmol/l
Citrate	10 mmol/l

Osmolarité totale : 245 mOsm/l

Cette composition a fait l’objet d’un grand nombre d’évaluations cliniques et de tests de stabilité. Les intérêts pharmacocinétiques et thérapeutiques des différents composants sont les suivants :

- Le glucose facilite l’absorption du sodium, et donc de l’eau, selon un rapport molaire de 1:1 dans l’intestin grêle.
- Le sodium et le potassium restaurent les ions essentiels perdus lors des diarrhées et vomissements.
- Le citrate corrige l’acidose générée par la diarrhée et la déshydratation.

Les SRO peuvent contenir des aides pharmaceutiques appropriés (par ex. agent de fluidification en quantité minimale pour améliorer la viscosité) et/ou des arômes.

Certaines études rapportent que des enfants souffrant d’une déshydratation légère à modérée refusent de boire les SRO en raison de leur goût trop salé.³ Le programme de prévention des maladies

³ Loo, D. M. I., F. van der Graaf et W. T. Ten. 2004. « The Effect of Flavoring Oral Rehydration Solution on Its Composition and Palatability. » *J Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39(5):545–8.

Conditionnement et présentation

diarrhéiques de l'OMS a réalisé une étude sur l'innocuité/l'efficacité en Égypte, ainsi qu'une étude sur l'acceptabilité aux Philippines des solutions de SRO aromatisées et colorées.⁴ Les résultats de ces études n'ont pas permis de mettre en avant un avantage ou un inconvénient aux SRO aromatisés et colorés par rapport aux SRO standard en matière d'innocuité, d'acceptabilité et d'utilisation appropriée. Pour cette raison, et dans l'objectif de rendre un médicament essentiel disponible à bas coût dans le système de santé publique, l'UNICEF et l'OMS recommandent aux gouvernements de recourir à la formulation contenant uniquement les quatre composants de base nécessaires au traitement de la déshydratation induite par la diarrhée. Les SRO produits pour le secteur privé (vente commerciale) et indiqués pour la prévention et le traitement de la déshydratation causée par la diarrhée peuvent contenir des colorants et arômes. En pratique, au moins deux types d'arômes sont souvent nécessaires, et de la saccharine est utilisée pour potentialiser leur effet. Les ingrédients utilisés pour l'aromatization des SRO doivent figurer dans la liste des substances « généralement reconnues comme sûres » pour cette utilisation par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ou par la US Flavor Extract Manufacturer's Association. La responsabilité de la preuve de l'efficacité clinique, l'innocuité et la stabilité chimique de ces produits revient au fabricant.

Un SRO est une poudre à diluer dans 200 ml, 500 ml ou 1 l d'eau et conditionnée en sachets multicouches hermétiques. Les sachets peuvent être constitués de plusieurs couches, avec un film en aluminium ou en polyéthylène.

Un sachet constitué de plusieurs couches d'aluminium est généralement recommandé pour les SRO. Un emballage constitué de polyéthylène (intérieur), d'aluminium (couche intermédiaire) et de polyester ou d'autre revêtement approprié (extérieur) est un emballage satisfaisant pour les SRO.

Les conditionnements des SRO fournis par l'UNICEF sont les suivants :

- SRO hypo-osmolaires, 20,5 g/l l
- SRO hypo-osmolaires, 10,2 g/0,5 l

L'administration concomitante de SRO et de zinc est recommandée par l'OMS pour un traitement efficace de la diarrhée. Pour améliorer l'observance du traitement, un conditionnement conjoint de ces deux substances adapté aux directives de traitement de l'OMS est proposé par certains fabricants.

Les conditionnements des SRO fournis par l'UNICEF sont les suivants :

- 2 sachets de SRO hypo-osmolaires pour 1 litre + blister de 10 comprimés dispersibles de 20 mg de zinc
- 4 sachets de SRO hypo-osmolaires pour 0,5 litre + blister de 10 comprimés dispersibles de 20 mg de zinc

⁴ Informations disponibles à l'adresse

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69227/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf;jsessionid=A426B006186DD09F4F593604F6D66435?sequence=1

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une autorité de réglementation affiliée offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de tels produits, les médicaments issus de sources de confiance, comme des fabricants agréés par les agences des Nations Unies, peuvent être envisagés. Éventuellement, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué dans le module II.

Produits présélectionnés par l'OMS

Les SRO ne font pas partie du Programme de présélection de l'OMS. Il n'existe donc pas de SRO présélectionnés par l'OMS.

Produits approuvés par une autorité stricte de réglementation des médicaments

En février 2018, les pays disposant d'une autorité de réglementation des médicaments n'avaient approuvé aucun SRO présentant la même formulation et le même dosage que ceux décrits dans la section Caractéristiques du produit.⁵

Lorsqu'un fabricant affirme qu'un produit est approuvé par une autorité de réglementation des médicaments, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l'autorisation de mise sur le marché émise par l'autorité de réglementation de référence
- Informations sur le produit approuvé (résumé des caractéristiques du produit, notice d'information du patient, étiquetage par l'autorité de réglementation de référence, p. ex.)
- Déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment, mais sans s'y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l'emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par l'autorité de réglementation de référence
- Échantillon du produit

L'acheteur peut vérifier les informations fournies sur les sites Web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autorités réglementaires de l'Union européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en

⁵ Les SRO approuvés dans les pays disposant d'une autorité de réglementation des médicaments présentent des formulations et dosages différents. Par ailleurs, les SRO sont des médicaments ne nécessitant pas d'ordonnance que certaines autorités de réglementation des médicaments n'incluent pas dans leurs listes de médicaments approuvés qu'elles publient sur leurs sites Web, ce qui rend difficile l'identification de SRO approuvés.

- Swissmedic (Suisse) : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/preparations/medicaments-a-usage-humain-et-veterinaire.html>
- Santé Canada (Canada) : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

Sources de confiance

Les fabricants suivants figurent sur la liste de sources approuvées de l'UNICEF pour la fourniture de SRO⁶ :

- CHI Pharmaceuticals, Nigeria
- FDC Ltd, Inde
- KBI, Allemagne
- Renata Ltd, Bangladesh
- Universal Corporation Ltd, Kenya

Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles sur le site Web de l'UNICEF au moment de l'achat.

Produits connexes

Les SRO approuvés au Royaume-Uni⁷ contiennent du glucose monohydraté (17,9 g/l), du chlorure de sodium (2,35 g/l), du chlorure de potassium (1,5 g/l), du citrate de sodium dihydraté (1,95 g/l) et de l'acide citrique anhydre (0,64 g/l). Ils sont disponibles en sachets dosés pour 200 ml de solution. Dissout dans 200 ml d'eau, chaque sachet de SRO fournit l'équivalent de : 90 nmol/l de glucose, 60 nmol/l de sodium, 20 nmol/l de potassium, 60 nmol/l de chlorure et 10 nmol/l de citrate.

Les SRO approuvés en Australie⁸ contiennent du glucose monohydraté (17,8 g/l), du chlorure de sodium (2,35 g/l), du chlorure de potassium (1,5 g/l) et du citrate de sodium (2,65 g/l). Ils sont disponibles en sachets dosés pour 200 ml de solution. Dissout dans 200 ml d'eau, chaque sachet de SRO fournit l'équivalent de : 90 nmol/l de glucose, 63 nmol/l de sodium, 20 nmol/l de potassium, 60 nmol/l de chlorure et 11 nmol/l de citrate.

Bien que la formulation de la section Caractéristiques du produit ci-dessous soit recommandée, les formulations ci-dessus, approuvées au Royaume-Uni et en Australie, répondent également aux critères de l'OMS et de l'UNICEF pour les SRO acceptables.⁹ Ces critères sont répertoriés ci-dessous. Ils correspondent aux caractéristiques souhaitées de la solution, une fois préparée conformément aux instructions figurant sur l'emballage :

⁶ Liste disponible à l'adresse

https://www.unicef.org/supply/files/Amoxicillin_DT_Product_Profile_and_Supply_Update.pdf.

⁷ <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1512713009284.pdf>

⁸ <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=oral+rehydration+salt&collection=tga-artg&profile=record>.

⁹ Organisation mondiale de la Santé. 2002. "New Formula Oral Rehydration Solution." Dans *WHO Drug Information*. Vol. 16, No. Genève : OMS. Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4950e/2.4.html>.

- La concentration totale de la substance (glucose inclus) doit être comprise entre 200 et 310 mmol/l.
- Concentrations individuelles des composants :
 - La concentration du glucose doit être au moins égale à celle du sodium, sans dépasser 111 mmol/l.
 - La concentration du sodium doit être comprise entre 60 et 90 mEq ou mmol/l.
 - La concentration du potassium doit être comprise entre 15 et 25 mEq ou mmol/l.
 - La concentration du citrate doit être comprise entre 8 et 12 mmol/l.
 - La concentration du chlorure doit être comprise entre 50 et 80 mEq ou mmol/l.

Les SRO sont également commercialisés avec les formulations suivantes :

SRO-bicarbonate de sodium (bicarbonate)

- Le citrate de sodium trihydraté peut être remplacé par 2,5 g/l de bicarbonate de sodium (NaHCO_3). Toutefois, la stabilité de cette dernière formulation dans les environnements tropicaux étant très mauvaise, l'OMS ne la recommande que dans le cadre d'une utilisation immédiate ou lorsque le bicarbonate de sodium est conditionné dans des sachets distincts.
- Cette formulation permet également d'utiliser 14,85 g/l de glucose monohydraté, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, en lieu et place de glucose anhydre.
- Les intitulés de ces deux formulations pourraient être différenciés comme suit : « SRO-citrate » ou « SRO-bicarbonate de sodium » (bicarbonate). Lorsque le terme « SRO » est utilisé sans précision, il est supposé que le produit est la formulation citratée.

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



Les SRO contenant du citrate (au contraire des SRO contenant du bicarbonate) sont stables à température et humidité ambiantes, et ne courent que peu de risque de dégradation majeure liée à la chaleur/l'humidité si leur fabrication, leur conditionnement et leur étanchéité ont été réalisés correctement.

Durée de conservation : 2 à 3 ans, variable selon le fabricant. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.

Conditions de stockage : les SRO doivent être conservés dans un sachet étanche. Si une poudre fluide est nécessaire, elle doit être conservée dans un sachet étanche, de préférence en aluminium multicouche. La monographie USP applicable aux SRO recommande de les conserver dans un emballage étanche et d'éviter de les exposer à des températures supérieures à 30 °C.

Il n'est pas nécessaire de conserver les SRO en chambre froide.

Toute solution non utilisée préparée depuis plus de 24 heures doit être jetée.

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Le produit doit répondre aux spécifications d'une pharmacopée, par exemple la pharmacopée internationale, la pharmacopée européenne ou la pharmacopée américaine, en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement ou de l'organisme équivalent.

Les paramètres de test et les critères d'acceptation de ces pharmacopées sont similaires. Les monographies USP et BP sont applicables aux formulations de SRO contenant du bicarbonate de sodium ou du citrate de sodium, tandis que la pharmacopée internationale n'est applicable qu'aux formulations de SRO contenant du citrate de sodium.

Tableau SRO-I. Spécifications de la pharmacopée internationale applicables aux SRO

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification		
a) Sucre	Fond lorsqu'il est chauffé. Prend d'abord une couleur jaune, puis marron, forme des bulles, puis brûle en émettant une odeur de sucre brûlé.	Conformément à la monographie IP des SRO
b) Sodium	La solution de test génère la réaction A décrite dans la section 2.1 Tests d'identification généraux, caractéristique du sodium.	2.1 Tests d'identification généraux
c) Potassium	Un précipité jaune-orangé se forme.	Conformément à la monographie IP des SRO
d) Chlorures	Un échantillon de 5 ml de la solution de test génère la réaction A décrite dans la section 2.1 Tests d'identification généraux, caractéristique des chlorures.	2.1 Tests d'identification généraux
e) Citrates	Un échantillon de 5 ml de la solution de test neutralisée génère la réaction A décrite dans la section 2.1 Tests d'identification généraux, caractéristique des citrates.	2.1 Tests d'identification généraux
f) Glucose	Un abondant précipité rouge se forme (glucose).	Conformément à la monographie IP des SRO
Uniformité de la masse	Au maximum deux masses peuvent dévier de la masse moyenne de plus de 5 %, mais aucune ne doit présenter un écart supérieur à 10 %.	Conformément à la monographie IP des SRO
Perte au séchage	À 50 °C, la perte de masse ne doit pas dépasser 20 mg/g.	Conformément à la monographie IP des SRO
pH de la solution reconstituée	7,0-8,8	Conformément à la monographie IP des SRO

Réhydratation orale

Dosages		
a) Sodium	90-110 %	1.8 Spectrométrie atomique : émission et absorption
b) Potassium	90-110 %	1.8 Spectrométrie atomique : émission et absorption
d) Chlorure	90-110 %	Titration, conformément à la monographie IP des SRO
d) Citrate	90-110 %	2.6 Titration non aqueux, méthode A
e) Glucose	90-110 %	Pouvoir rotatoire, conformément à la monographie IP des SRO

Tableau SRO-2. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables aux SRO

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification		
a) Sodium	L'échantillon donne à une flamme non lumineuse une intense coloration jaune.	Conformément à la monographie USP des SRO
b) Potassium	L'échantillon donne à une flamme non lumineuse une coloration violette. La présence de petites quantités de sodium pouvant masquer la couleur, il est possible d'éliminer le jaune généré par le sodium en observant la flamme au travers d'un filtre bleu bloquant les émissions à 589 nm (sodium), mais laissant passer les émissions à 404 nm (potassium).	Conformément à la monographie USP des SRO
d) Chlorure	Répond aux exigences.	USP<191>
d) Bicarbonate (si présent)	Le bicarbonate de sodium éventuellement présent dans l'échantillon se dissout de manière effervescente et le gaz ainsi obtenu répond aux exigences.	USP<191>
e) Citrate	Si l'échantillon contient du citrate de sodium, celui-ci répond aux exigences.	USP<191>
f) Dextrose (glucose)	Si l'échantillon contient du dextrose, un abondant précipité rouge d'oxyde de cuivre se forme.	Conformément à la monographie USP des SRO
Dosage		
a) Dextrose	90-110 %	USP<781A>, rotation angulaire

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
b) Sodium et potassium	90-110 %	Photométrie, conformément à la monographie USP des SRO
d) Chlorure	90-110 %	Titration, conformément à la monographie USP des SRO
d) Bicarbonate (si présent)	90-110 %	Titration, conformément à la monographie USP des SRO
e) Citrate (si présent)	90-110 %	USP<345>, Dosage de l'acide citrique, du citrate et du phosphate
Remplissage minimal	Le poids net moyen du contenu des 10 conditionnements primaires n'est pas inférieur au poids indiqué sur l'étiquette, et le poids net du contenu de chaque conditionnement primaire n'est pas inférieur à 95 % ni supérieur à 105 % du poids indiqué sur l'étiquette. Si le contenu d'au maximum un conditionnement primaire est inférieur à 95 % du poids indiqué sur l'étiquette, mais pas à 90 % de ce poids, ou supérieur à 105 % du poids indiqué sur l'étiquette, mais pas à 110 % de ce poids, il est nécessaire de déterminer le poids net du contenu de 20 autres conditionnements primaires. Le poids net moyen du contenu de 30 conditionnements primaires n'est pas inférieur au poids indiqué sur l'étiquette et le poids net moyen du contenu d'un des 30 conditionnements primaires est inférieur à 95 %, mais pas à 90 % du poids indiqué sur l'étiquette, ou supérieur à 105 % du poids indiqué sur l'étiquette, mais pas à 110 % de ce poids.	USP<755>
pH de la solution reconstituée	7,0-8,8	USP<791>
Perte au séchage	À 50 °C, pas plus de 1,0 %	USP<731>

Tableau SRO-3. Spécifications de la pharmacopée britannique applicables aux SRO

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification		
a) Glucose	Chauffé avec une solution cupri-tartrique RI, un abondant précipité d'oxyde de cuivre (i) se forme.	Conformément à la monographie BP des SRO
b) Potassium	Génère une réaction B caractéristique des sels de potassium.	Annexe VI
c) Sodium	Génère une réaction A caractéristique des sels de sodium.	Annexe VI
d) Chlorures	Génère une réaction A caractéristique des sels de chlorure.	Annexe VI
e) Citrates (si présents)	Génère les réactions A et B caractéristiques des citrates.	Annexe VI
d) Bicarbonate de sodium (si présent)	Une effervescence importante est observée.	Conformément à la monographie BP des SRO
Dosage		
a) Potassium	90-110 %	Annexe II D
b) Sodium	90-110 %	Annexe II D
d) Chlorures	90-110 %	Titration, conformément à la monographie BP des SRO
e) Citrate (si présent)	90-110 %	Annexe VIII A
d) Bicarbonate (si présent)	90-110 %	Titration, conformément à la monographie BP des SRO
f) Glucose	90-110 %	Annexe V F
Uniformité de la masse	Répond aux exigences	Annexe XII C

Les tests supplémentaires recommandés par l'OMS pour les SRO sont les suivants :

Étanchéité (uniquement si le conditionnement se compose d'aluminium multicouche)

Au titre de test de contrôle du processus d'emballage, vérifier 10 sachets toutes les 10 à 20 minutes.

Regrouper les sachets et les plonger dans l'eau au sein d'un dessiccateur sous vide ou autre appareil équivalent. Créer un vide d'environ 18 kPa (15 cm de mercure, -0,8 bar) et le maintenir pendant une minute. S'assurer de l'absence de fuite d'air en recherchant la présence de petites bulles. Rétablir la pression normale et ouvrir les sachets pour voir si de l'eau s'est infiltrée.

En cas d'infiltration d'eau (fuite), en déterminer la raison (mâchoires de scellage sales, plis, présence de petits trous, produit scellé avec le matériau) et rejeter le lot si nécessaire.

Apparence du produit :

Poudre cristalline blanche, sans odeur

Apparence de la solution :

Dissoudre l'intégralité d'un sachet de SRO ou environ 20,5 g de poudre dans 1 000 ml d'eau.

La solution doit être transparente et sans odeur, ou présenter une légère teinte jaune.

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Les SRO sont indiqués pour le traitement de la diarrhée et de la perte de fluides due à la diarrhée chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte.

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

La quantité de solution de SRO nécessaire pour la réhydratation dépend du poids de l'enfant et de son état de déshydratation. Les enfants présentant des signes plus marqués de déshydratation ou dont les selles continuent d'être fréquemment liquides auront besoin de plus de solution que les autres. Si un enfant est demandeur de davantage de solution de SRO que la quantité nécessaire estimée et qu'il ne présente pas de signe de surhydratation, lui en donner plus.

Les quantités de solutions de SRO à administrer au cours des 4 premières heures sont les suivantes :

- Avant 4 mois/Moins de 5 kg : 200 - 400 ml
- 4 à 11 mois/5 à 7,9 kg : 400 - 600 ml
- 12 à 23 mois/ 8 à 10,9 kg : 600 - 800 ml
- Jusqu'à 4 ans/11 à 15,9 kg : 800 - 1 200 ml
- Jusqu'à 14 ans/16 à 29,9 kg : 1 200 - 2 200 ml
- 15 ans et plus/30 kg et plus : 2 200 - 4 000 ml

Remarques

Se baser sur l'âge du patient uniquement lorsque son poids n'est pas connu. La quantité de solution à administrer peut également être estimée en multipliant le poids de l'enfant en kg par 75 ml.

Au début du traitement, lorsque l'état de déshydratation n'est pas corrigé, les adultes peuvent consommer jusqu'à 750 ml de solution par heure, si nécessaire, et les enfants jusqu'à 20 ml/kg de poids corporel par heure.

Une alimentation normale est possible après correction du déficit initial en liquides. L'allaitement doit de poursuivre entre les administrations de SRO.

Les paupières œdémateuses (gonflées) constituent un signe de surhydratation. Si ce symptôme se manifeste, interrompre l'administration de la solution de SRO, mais poursuivre l'administration de lait maternel, d'eau et de nourriture. Ne pas administrer de diurétique. Une fois l'œdème disparu, reprendre le traitement par SRO ou liquides conformément au plan de traitement A de l'OMS (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43209/1/9241593180.pdf>).

Après 4 heures, réaliser un nouvel examen complet de l'enfant. Déterminer ensuite le traitement à administrer :

- Si des symptômes de déshydratation sévère se manifestent, il convient de commencer un traitement par intraveineuse, conformément au plan de traitement C de l'OMS (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43209/1/9241593180.pdf>). Ce phénomène est toutefois très rare et ne se produit que chez les enfants qui ne prennent pas correctement la solution de SRO et continuent de souffrir d'une diarrhée fréquente en cours de réhydratation.
- Si l'enfant présente encore quelques signes de déshydratation, poursuivre la réhydratation orale conformément au traitement décrit ci-dessus. Dans le même temps, proposer de la nourriture, du lait et d'autres liquides, conformément au plan de traitement A de l'OMS (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43209/1/9241593180.pdf>) et continuer à examiner régulièrement l'enfant.
- Si l'enfant ne présente aucun signe de déshydratation, il doit être considéré comme totalement réhydraté.

Contre-indications

Les SRO sont contre-indiqués chez les patients souffrant des affections suivantes : cirrhose, insuffisance cardiaque congestive, syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique et aiguë, coronaropathie, insuffisance surrénalienne, paralysie périodique hyperkaliémique, hyperkaliémie, hypoventilation, déficit en chlorure dû à une perte continue de liquide gastrique, alcalose respiratoire ou métabolique, hypocalcémie, états hyperosmolaires associés à une anurie ou une oligurie, rétention sodique avec état œdémateux, hypertension, œdème périphérique ou pulmonaire ou toxémie de la grossesse, vomissements sévères, diarrhée et déshydratation nécessitant un apport de liquides, anomalie de l'absorption du dextrose, diabète sucré, bérubéri, sous-alimentation sévère, hémodilution, hypophosphatémie, sepsis et traumatisme.

Les SRO sont également contre-indiqués chez les patients prenant les traitements suivants : médicaments entraînant une rétention sodique (par ex., corticostéroïdes, AINS, carbénoxolone) ou diurétiques connus pour engendrer une alcalose hypochlorémique.

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

Administrer avec précaution chez les patients souffrant de déshydratation aiguë, de crampes dues à la chaleur, de destruction tissulaire étendue ou chez les patients prenant des diurétiques épargneurs de potassium. Une utilisation concomitante avec d'autres médicaments contenant du potassium peut accélérer la survenue d'une hyperkaliémie.

Il est très important de dissoudre les SRO dans un volume d'eau approprié. Une solution trop diluée ne contiendra pas une concentration optimale de glucose et d'électrolytes, alors qu'une solution trop concentrée pourrait engendrer un déséquilibre électrolytique. Les conséquences de la diarrhée peuvent être très importantes chez les enfants de moins de 3 ans. Il convient de consulter un médecin sans attendre. Pour les autres groupes d'âge, consulter un médecin si les symptômes persistent pendant plus de 24 à 48 heures.

Si la diarrhée s'accompagne de nausées et vomissements, il convient de commencer par administrer régulièrement de petites quantités de SRO. Chez les enfants, une assistance médicale immédiate s'impose. La solution doit être utilisée dans l'heure qui suit sa reconstitution ou dans les 24 heures si elle peut être conservée dans un réfrigérateur.

Voir aussi la section [Surdosage](#) ci-dessous.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

Bicarbonate de sodium

Augmente l'excrétion du lithium, ce qui entraîne une réduction de la concentration plasmatique en lithium.

Chlorure de potassium

Inhibiteurs de l'ECA (hyperkaliémie), cyclosporine (risque accru d'hyperkaliémie) et diurétiques épargneurs de potassium (en cas de risque d'hyperkaliémie). Aucune interaction avec d'autres principes actifs n'est connue.

Pour plus d'informations, voir aussi la section [Contre-indications](#).

Grossesse et allaitement

L'utilisation des SRO chez les patientes souffrant de pré-éclampsie est contre-indiquée. Le produit ne doit être administré que si les bénéfices attendus pour la mère sont censés surpasser les risques possibles pour le fœtus ou le nouveau-né.

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

Les SRO n'ont aucune influence sur la capacité à conduire ou utiliser des machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés, bien qu'ils soient le plus souvent survenus après l'administration d'une quantité excessive de produits : hypernatrémie, œdème, nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, soif, hyposialie, larmoiement, transpiration, fièvre, tachycardie, insuffisance rénale, arrêt respiratoire, céphalées, vertiges, agitation, irritabilité, faiblesse, fasciculations, coma, convulsions, hyperkaliémie, ulcération gastro-intestinale, alcalose métabolique, hypertonicité musculaire, flatulence, déshydratation et surtension artérielle.

Surdosage

La surcharge iso-osmotique peut être prise en charge par une limitation des apports en sodium, potassium et eau, ainsi que la mise en place de mesures visant à accroître l'excrétion rénale de ces mêmes éléments par l'intermédiaire de diurétiques de l'anse (par ex. le furosémide).

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ¹

Les informations de la présente annexe ont pour but d'aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de réaliser une présélection complète de SRO. Lors de l'évaluation de la documentation sur la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations spécifiques suivantes concernant les SRO.

Matières premières (ingrédients clés)

Glucose

Le glucose utilisé dans la préparation de SRO ne doit pas être nécessairement exempt de pyrogènes et de qualité pharmaceutique, contrairement à celui entrant dans la composition des préparations parentérales. Une qualité « orale » est donc tout à fait acceptable, dans la mesure où elle respecte les critères des monographies des pharmacopées internationale, européenne/BP ou USP.

Si un tel niveau de qualité n'est pas disponible ou que les limites présentées dans les spécifications constituent une contrainte importante pour la mise en place d'une production locale et la fourniture de SRO de manière générale, du glucose de qualité alimentaire peut être utilisé.

Seul le glucose anhydre est recommandé. Le contact entre un monohydrate de glucose et du citrate de sodium, ainsi qu'une exposition prolongée à un environnement tropical (chaud et humide) peuvent entraîner la liquéfaction du mélange.

Si des installations appropriées de contrôle sont disponibles, il est recommandé de vérifier la pureté microbiologique du glucose.

Chlorure de sodium

Il est recommandé d'utiliser du chlorure de sodium de qualité pharmaceutique. Ses spécifications doivent être conformes à la monographie de la pharmacopée (Ph.int., Ph.eur./BP ou USP).

Si le chlorure de sodium est produit localement, mais n'est pas de qualité pharmaceutique, la conformité à une simple norme alimentaire est admise.

¹ Organisation mondiale de la Santé. 2006. *Oral Rehydration Salts: Production of the New ORS*. OMS : Genève. Disponible à l'adresse http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69227/1/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf.

Chlorure de potassium

Il est recommandé d'utiliser du chlorure de sodium de qualité pharmaceutique. Ses spécifications doivent être conformes à la monographie de la pharmacopée (Ph.int., Ph.eur./BP ou USP).

Si le chlorure de sodium est produit localement, mais n'est pas de qualité pharmaceutique, l'utilisation de chlorure de sodium de qualité alimentaire est admise.

Citrate de sodium

Pour atteindre la plage de pH requise pour la solution de SRO, seul le citrate de sodium est admis.

La composition recommandée prévoit du citrate de d-sodium dihydraté, car cette qualité est plus largement disponible sur le marché et en plus grandes quantités. Il reste évidemment possible d'utiliser du citrate de sodium anhydre si cette qualité est disponible, mais son prix sera probablement supérieur (d'environ 40 %).

Les tests de stabilité ont montré qu'une combinaison de glucose monohydraté et de citrate de sodium dihydraté est bien moins stable et que la teneur totale en eau de cristallisation des deux composants finit par entraîner une liquéfaction en cas de conditionnement dans du polyéthylène et de stockage dans des conditions tropicales (23-40 °C à 82-92 % de HR). Cette combinaison doit donc être évitée.

Il est recommandé d'utiliser du chlorure de sodium de qualité pharmaceutique. Ses spécifications doivent être conformes à la monographie de la pharmacopée (Ph.int., Ph.eur./BP ou USP).

Si le citrate de sodium est produit localement, mais n'est pas de qualité pharmaceutique, l'utilisation de citrate de sodium de qualité alimentaire est admise.

Les fabricants de ces composants clés doivent fournir des preuves de leur conformité aux BPF. Toutefois, ces composants sont des principes actifs atypiques. Le processus et les contrôles de fabrication ne sont donc généralement pas conçus dans un objectif de conformité aux BPF en matière de principes actifs. Il conviendrait ainsi de disposer d'une spécification claire, d'auditer le site, de contrôler les modifications et de mener des vérifications appropriées sur les produits entrants.

Autres ingrédients

Afin que ce médicament essentiel soit disponible à un prix abordable pour le système de santé publique, la formulation recommandée ne doit inclure que les quatre composés (glucose, chlorure de sodium, chlorure de potassium et citrate de sodium) dans les concentrations indiquées dans ce document pour la préparation de solutions SRO efficaces et cliniquement testées.

Les excipients comme le dioxyde de silicium colloïdal (Aerosil®) améliorent la fluidité du produit, mais empêchent sa dissolution et rendent la solution turbide. Leur utilisation est généralement indiquée seulement lors de l'emploi de matériel de conditionnement automatisé et uniquement si les propriétés de fluidité des matières premières disponibles empêchent un dosage précis et le bon fonctionnement du matériel.

Les SRO peuvent contenir des arômes ou des colorants si le fabricant les juge indispensables pour promouvoir le produit ou concurrencer d'autres marques. En pratique, au moins deux types d'arômes sont souvent nécessaires, et de la saccharine est utilisée pour potentialiser leur effet. Les ingrédients utilisés pour l'aromatization des SRO doivent figurer dans la liste des substances « généralement reconnues comme sûres » pour cette utilisation par la FDA des États-Unis ou par la US Flavor Extract Manufacturer's Association. La responsabilité de la preuve de l'efficacité clinique, l'innocuité et la stabilité chimique de ces produits revient au fabricant.

Processus de fabrication

La fabrication des SRO est simple, mais il convient de respecter des procédures précises pour garantir leur qualité. Les recommandations et procédures techniques suivantes doivent ainsi être prises en compte :

- Après un stockage prolongé dans un environnement chaud et humide, les matières premières ont pu absorber une quantité non négligeable d'humidité et présenter une teneur en eau supérieure à la limite spécifiée de 1 %. L'utilisation de tels ingrédients dans la fabrication de SRO peut entraîner une décomposition accélérée. Par conséquent, si une matière première présente une teneur en eau supérieure à la limite recommandée, il est préférable de la sécher aux températures recommandées suivantes : 105 °C max. pour le glucose anhydre et 130 °C max. pour le chlorure de sodium, le chlorure de potassium et le citrate de sodium.

La durée du séchage maximale dépend de la quantité d'eau absorbée, mais doit dans tous les cas ne pas dépasser 16 heures. Dans les pays tropicaux, une attention particulière doit être portée à la température et à l'humidité relative de l'air utilisé pour le séchage. Il est donc important de comparer la teneur en eau des matières premières avant et après le séchage pour déterminer la quantité d'eau éliminée lors du processus (efficacité du séchage). La qualité de l'air utilisé pour le séchage est moins importante dans les pays présentant un climat froid et sec.

Les matières séchées ne doivent pas être exposées à un environnement chaud et humide une fois sorties du séchoir. Il est donc recommandé d'installer le matériel de séchage dans un local à air conditionné dans lequel les matières séchées peuvent être placées dans des fûts étanches et stockées en toute sécurité jusqu'à leur utilisation.

- Pour autant, il convient d'éviter le séchage dans la mesure du possible. Pour cela, il est préférable de commander des matières premières présentant une faible teneur en eau garantie ou de passer commande à intervalles réguliers afin que les matières premières soient fraîches lors de leur utilisation. Par ailleurs, elles doivent être stockées à l'abri de l'humidité et des autres facteurs délétères.
- Les quatre ingrédients doivent être sous une forme cristalline, fine ou intermédiaire (moins de 1 000 microns). Cette exigence peut être précisée au moment de la commande, mais elle est difficile à faire respecter. C'est pourquoi, il est parfois nécessaire de broyer, moulinner ou tamiser les matières premières pour obtenir une taille de particules conforme et uniforme. Ce point est important pour réaliser un mélange uniforme du produit.
- La pesée des ingrédients ne doit être réalisée qu'au moment du mélange, c'est-à-dire après le séchage, le broyage et le tamisage.
- Pendant le mélange des SRO, en particulier dans les pays tropicaux, il convient de prendre en note les points suivants :

- Le glucose présente des propriétés abrasives, en particulier sous forme de poudre fine, et peut pénétrer dans les pièces mécaniques et endommager les joints et rondelles. Il peut même entraîner la contamination du produit par de fines particules issues des joints. Si une telle situation se produit, il convient de remplacer les joints à lèvres ordinaires par un vide d'air à l'aide d'air comprimé (sans huile et sec).
- Les SRO ont tendance à caraméliser rapidement dans les environnements chauds et humides, et imposent donc un nettoyage quasi quotidien du mélangeur.
- Selon la qualité des matières premières, et notamment du glucose, la manipulation des SRO sur le matériel de remplissage/dosage automatique génère habituellement de la poussière qui peut nuire à l'étanchéité du conditionnement. L'intensité de cette poussière est directement fonction de la vitesse de la machine. Un débit élevé peut être obtenu uniquement si l'ensemble des ingrédients présents dans le mélangeur sont exempts de poussière et se présentent sous forme de granules ou cristaux de taille intermédiaire et uniforme, garantissant une bonne fluidité.
- Il convient d'éviter absolument tout surremplissage/surdosage visant à compenser la perte de produit restant au fond du sachet au moment de son utilisation, car cette stratégie pourrait se traduire par une concentration sodique plus élevée de la solution et entraîner ainsi une hypernatrémie, en particulier chez le nourrisson.

Conditionnement

Le matériau de conditionnement à utiliser pour les SRO dépend principalement de la norme de stabilité visée, des conditions climatiques et des ressources disponibles.

Film aluminium multicouche

Il s'agit du type d'emballage habituellement recommandé pour les SRO. Il est disponible avec de nombreuses combinaisons de matériaux. Un emballage constitué de polyéthylène, d'aluminium et de polyester (ou autre revêtement approprié) est un emballage satisfaisant pour les SRO. Le polyéthylène sur le côté intérieur est indispensable pour isoler thermiquement le composé. La couche d'aluminium centrale réduit la perméabilité aux gaz et à la vapeur (à tel point que cette perméabilité n'est plus mesurable). Enfin, le polyester sur la face extérieure protège l'aluminium et l'encre de l'aluminium, et améliore les qualités mécaniques générales de l'emballage.

Pour les compositions recommandées de SRO, l'épaisseur des sachets doit dans la mesure du possible respecter les limites suivantes :

- Couche interne : polyéthylène (PE) 0,040 - 0,050 mm ou 36,9 - 46,1 g/m²
- Couche centrale : aluminium (ALU) 0,009 - 0,015 mm ou 24,3 - 40,5 g/m²
- Couche externe : polyester (P) 0,012 - 0,015 mm ou 12,9 - 20,9 g/m²

Utiliser l'emballage recommandé ne garantit toutefois pas la stabilité et la qualité du produit si les matières premières ne sont pas sèches, si l'étanchéité est imparfaite et si les produits finaux ne sont pas stockés de manière appropriée.

Film en polyéthylène

Dans certains cas, les SRO peuvent être stockés dans un emballage en polyéthylène transparent ou imprimé (faible densité), solution qui offre même un avantage bien spécifique sous les climats chauds et secs. Dans ces conditions, l'eau de cristallisation qui s'évapore des matières premières peut s'échapper par les pores du sachet, ce qui permet de réduire la teneur en eau du produit. Toutefois dans les environnements humides, l'effet inverse est possible : l'humidité peut passer dans le sachet via ses pores et être absorbée par le mélange, entraînant alors la formation de grumeau ou même une altération du produit.

Les SRO à base de citrate ne nécessitent pas un emballage parfaitement étanche. S'ils sont conditionnés dans du polyéthylène, ils peuvent absorber de l'humidité et créer des grumeaux, mais cet effet est généralement acceptable.

Les conditions dans lesquelles l'utilisation de sachets en polyéthylène est autorisée sont donc les suivantes :

- Utilisation d'un seul sachet de polyéthylène pour l'ensemble du mélange des SRO, avec la composition, les instructions, la marque et les autres informations nécessaires imprimées directement sur le polyéthylène.
- Utilisation de deux sachets en polyéthylène non imprimés, un premier sachet contenant le mélange de la solution SRO et un deuxième dans lequel sont placés le premier sachet et une notice papier (indiquant la composition, les instructions d'utilisation, les illustrations, etc.).

Les tailles recommandées et épaisseurs minimales de ces sachets en polyéthylène sont les suivantes :

- Sachet intérieur contenant du glucose, du chlorure de sodium, du chlorure de potassium et du citrate de sodium : épaisseur de 0,04 mm et taille de 65 x 100 mm.
- Sachet extérieur contenant l'autre sachet et la notice : épaisseur de 0,05 mm et taille de 70 x 120 mm.

Exigences de bioéquivalence

Sans objet.

ZINC

SULFATE, GLUCONATE, ACETATE ET CITRATE
COMPRIMES DISPERSIBLES, 10 MG, 20 MG
SOLUTION BUVALE DOSEE A 10 MG PAR UNITE

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE PRODUIT

La supplémentation en zinc parallèlement à l'administration de SRO est recommandée par l'OMS et l'UNICEF dans le traitement des diarrhées aiguës chez l'enfant.^{1,2} Le zinc est également considéré comme un médicament vital par la Commission des Nations Unies sur les produits d'importance vitale pour les femmes et les enfants.

Le zinc fourni par les compléments en zinc peut prendre la forme de sulfate de zinc, de gluconate de zinc, d'acétate de zinc ou de citrate de zinc, tous étant des sels de zinc solubles dans l'eau. Le plus utilisé est le sulfate de zinc, principalement car il est le plus économique. Les essais cliniques portant sur l'efficacité des compléments en zinc dans le traitement de la diarrhée ont évalué différents sels de zinc sans conclure à une différence quelconque en matière d'efficacité et d'innocuité. Toutes ces formes sont donc acceptables. Pour autant, le sulfate de zinc étant le plus utilisé des sels de zinc, ce document se concentre sur les produits qui en contiennent. Le sulfate de zinc fait lui aussi partie de la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels.

¹ OMS. 2005. *Le traitement de la diarrhée : Manuel à l'usage des médecins et autres personnels de santé qualifiés*. Genève : OMS. Disponible à l'adresse http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241593180/en/.

² OMS. 2006. *Mise en application des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée : Directives pour les décideurs et les responsables de programme* Genève : OMS. Disponible à l'adresse http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241594217/fr/.

La supplémentation en zinc destinée aux enfants peut prendre la forme de comprimés dispersibles ou d'une solution buvable (sirop). Toutefois, la majorité des cas de maladies diarrhéiques concernant la petite enfance et particulièrement les enfants de moins de 2 ans, les comprimés dispersibles constituent la forme galénique privilégiée pour des raisons de simplicité d'administration et de logistique.

Le profil d'innocuité du zinc permet de le classer parmi les médicaments sans ordonnance.

POINTS CLÉS À PRENDRE EN COMPTE POUR L'ACHAT

1. Le zinc doit constituer le seul principe actif des produits fournis pour la prévention et le traitement efficaces de la diarrhée chez l'enfant. De nombreux compléments nutritionnels et vitaminés contenant du zinc sont disponibles dans le commerce, mais ne présentent pas le dosage nécessaire. Il est particulièrement important de ne pas utiliser de formulation incluant du zinc et du fer, car ce dernier peut interférer avec la bonne absorption du zinc.
2. L'approvisionnement doit être réalisé auprès de sources de confiance, à savoir des fabricants présélectionnés par l'OMS ou justifiant de la fourniture de produits de qualité par le passé. Les produits contenant du zinc doivent se conformer aux caractéristiques de qualité détaillées dans la section [Caractéristiques du produit](#) ci-dessous.
3. Les acheteurs doivent concentrer leurs efforts sur la qualité du produit afin de s'assurer de son innocuité pour les patients.

POINTS CLÉS EN LIEN AVEC LA QUALITÉ

Caractéristiques du produit

Les comprimés dispersibles de zinc sont la seule forme galénique autorisée, car le traitement est destiné aux nourrissons et jeunes enfants. Ces comprimés doivent se désagréger en totalité en moins de 60 secondes dans 5 ml d'eau potable ou de lait maternel. La durée de désintégration des comprimés de zinc doit donc être testée conformément à la monographie de référence. Les acheteurs doivent vérifier les données de désintégration figurant sur le certificat d'analyse.

Conditionnement et étiquetage

Il est recommandé d'acheter uniquement des comprimés dispersibles de zinc conditionnés en blisters, car les comprimés réagissent à la présence d'eau. Les comprimés de zinc en flacon ou autres conditionnements primaires multidoses du même type sont proscrits, car ils seront exposés à l'humidité à chaque ouverture dudit conditionnement primaire et risquent ainsi de se désintégrer.

Il convient d'acheter un seul dosage pour éviter toute erreur. Les comprimés

dispersibles peuvent contenir 10 ou 20 mg de zinc. Si le choix se porte sur des comprimés de 10 mg de zinc, les enfants les plus âgés devront prendre deux comprimés par jour. Si le choix se porte sur le dosage à 20 mg, les enfants les plus jeunes devront prendre un demi-comprimé par jour. Ces comprimés devront donc être sécables pour faciliter la manipulation. Des données prouvant l'uniformité de poids des deux moitiés du comprimé doivent être fournies pour les comprimés sécables de 20 mg.

Pour les solutions buvables, une concentration de 10 mg de zinc élémentaire pour 5 ml (une cuillère à café) de solution est nécessaire, car il est difficile de mesurer avec précaution une demi-cuillère à café de solution. Cela signifie que les enfants de moins de 6 mois se verront administrer une cuillère à café de solution buvable par jour, contre deux pour les enfants plus âgés.

Remarque : la méthode de mesure des médicaments sous forme liquide par les parents et les professionnels de santé est depuis longtemps considérée comme potentiellement problématique. Divers appareils de mesure sont utilisés pour administrer les liquides, notamment des cuillères à café classiques, des gobelets doseurs, des compte-gouttes, des cuillères cylindriques et des seringues orales. Bien qu'elles soient fréquemment utilisées, il a été prouvé que les cuillères à café classiques ne permettent pas de mesurer avec précision un volume de 5 ml. Pour cette raison, le recours à des comprimés dispersibles est préférable lorsque le produit final contient la dose appropriée pour le patient.^{3,4}

L'annexe du présent document contient des informations supplémentaires concernant le conditionnement et l'étiquetage.

Stockage, transport et distribution

Les acheteurs doivent s'assurer auprès des fabricants que les données de stabilité sont compatibles avec la durée de conservation et les conditions de stockage prévues.

Les acheteurs doivent vérifier les données de stabilité pour s'assurer que le produit contenant du zinc a une durée de vie d'au moins 2 ans à température ambiante. Les solutions buvables de zinc sont moins stables que les comprimés. Leur durée de conservation peut donc être moins élevée. Dans les pays à faibles revenus et à revenus intermédiaires, il peut également être plus difficile de stocker correctement les solutions buvables que les comprimés. Lors de l'étude de l'achat de solutions buvables de zinc, le facteur coût doit faire l'objet d'une attention particulière. Il ne s'agit pas uniquement de tenir compte du prix du produit, mais également du coût de son stockage et de son transport.

Il convient d'accorder la priorité aux formulations ayant fait l'objet d'études de stabilité à long terme réalisées dans les conditions des zones IVa ou IVb (30 °C/HR de 65 %/75 %).

La section 3 du présent document contient des informations supplémentaires sur les spécifications relatives au stockage du produit fini.

³ Johnson, A. et R. Meyers, 2016. « Evaluation of Measuring Devices Packaged With Prescription Oral Liquid Medications. » *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 21(1): 75–80.

⁴ Batchelor, H. K. et J. F. Marriott. 2015. « Formulations for Children: Problems and Solutions. » *British Journal of Clinical Pharmacology* 79(3): 405–18.

Autres exigences spécifiques

Au cours du processus d'approvisionnement, les acheteurs doivent consulter les données de l'étude d'acceptabilité réalisée par le fabricant des comprimés ou de la solution buvable. L'observance du traitement pendant 10 à 14 jours est essentielle pour garantir l'efficacité totale du zinc dans la prévention ou le traitement de la diarrhée. Toutefois, cette observance ne peut être obtenue que si les produits à base de zinc sont acceptés par les nourrissons et les jeunes enfants. L'annexe à ce document contient un bref guide expliquant comment réaliser une étude d'acceptabilité.

Lors du processus d'approvisionnement, les acheteurs doivent s'assurer que les compléments de zinc candidats (comprimés ou solutions buvables) ont fait l'objet d'une évaluation du masquage du goût. Les sels de zinc solubles dans l'eau présentent un goût fort et amer, ainsi qu'un arrière-goût métallique. Les enfants refuseront de les prendre si cet arrière-goût métallique n'est pas totalement masqué. Ce masquage est souvent obtenu par l'ajout d'un arôme fruité

au produit. Les arômes et édulcorants ajoutés doivent être couramment consommés dans les régions dans lesquelles le produit sera utilisé. L'acceptation du produit par les mères est essentielle à l'observance du traitement par les enfants. L'annexe à ce document contient un bref guide permettant d'évaluer le goût.

Nom du médicament

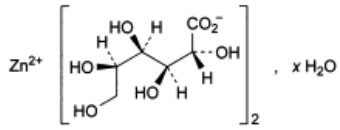
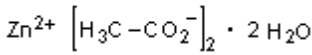
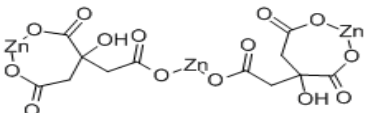
Zinc (sulfate, gluconate, acétate et citrate)

Nom chimique

COMPLÉMENT DE ZINC	NOM CHIMIQUE
Sulfate de zinc*	Sulfate de zinc monohydraté, sulfate de zinc heptahydraté
Gluconate de zinc	Zinc bis(D-gluconate) hydraté, acide gluconique, sel de zinc, hydraté (2:1)
Acétate de zinc	Acétate de zinc dihydraté, acide acétique, sel de zinc, hydraté (2:1:2)
Citrate de zinc	Citrate de zinc, dicitrate de trizinc, acide citrique, sel de zinc

*Le sulfate de zinc contient une ou sept molécules d'eau d'hydratation. Les comprimés sont fabriqués uniquement à partir de sulfate de zinc monohydraté, tandis que les solutions buvables peuvent être fabriquées à partir de sulfates monohydraté ou heptahydraté.

Structure chimique

COMPLÉMENT DE ZINC	STRUCTURE CHIMIQUE
Sulfate de zinc	$ZnSO_4, H_2O$ (monohydraté), $ZnSO_4, 7H_2O$ (heptahydraté) ---
Gluconate de zinc	$C_{12}H_{22}O_{14}Zn, xH_2O$ 
Acétate de zinc	$C_4H_6O_4Zn, 2H_2O$ 
Citrate de zinc	$C_{12}H_{10}O_{14}Zn_3$ 

Forme pharmaceutique

- Comprimé dispersible
- Solution buvable

Avantages des comprimés dispersibles par rapport aux solutions buvables :

- Plus simples à fabriquer avec des coûts de production inférieurs, ce qui les rend plus abordables
- Transport plus simple et coûts de manutention et de transport réduits à quantité de principe actif équivalente (moins de volume, moins de poids)
- Simplicité d'administration aux très jeunes enfants (de 0 à 6 mois)
- Dissolution possible dans le lait maternel
- Facilité d'administration et manipulation minimale requise par les professionnels de santé et parents avant l'utilisation, ce qui minimise le risque d'erreur
- Faible quantité d'eau nécessaire pour l'administration

Composition qualitative et quantitative

Comprimé dispersible de sulfate de zinc : chaque comprimé contient 54,9 mg de sulfate de zinc monohydraté équivalant à 20 mg de zinc élémentaire.

Liste des excipients classiques⁵ :

- Aspartame
- Silice colloïdale anhydre
- Stéarate de magnésium
- Cellulose microcristalline
- Crospovidone
- Autres édulcorants
- Arômes

Solution buvable de sulfate de zinc : 5 ml de solution contiennent 27,5 mg de sulfate de zinc monohydraté équivalant à 10 mg de zinc élémentaire.

Conditionnement et présentation

Les comprimés dispersibles de zinc doivent être conditionnés sous blister (généralement en PVC/PVDC-aluminium).

Les solutions buvables de zinc sont conditionnées dans des flacons en verre ou en plastique. Les solutions buvables dans des conditionnements primaires multidoses doivent être fournies avec un appareil permettant de dispenser de manière uniforme la plage de doses requises (5-10 ml pour les solutions dosées à 10 mg/5 ml).

Les directives de l'OMS pour le traitement de la diarrhée recommandent d'administrer du zinc (10-20 mg/jour) pendant 10 à 14 jours à tous les enfants souffrant de diarrhée. Aussi, les comprimés de zinc et solutions buvables doivent être conditionnés en quantités suffisantes pour permettre un traitement complet de 10 à 14 doses de zinc (par ex. au moins 14 comprimés par blister ou 140 ml de solution buvable).

L'administration conjointe de SRO et de zinc est recommandée par l'OMS pour un traitement efficace de la diarrhée. Pour améliorer l'observance du traitement, un conditionnement conjoint de ces deux substances adapté aux directives de traitement de l'OMS est proposé par certains fabricants.

Les conditionnements achetés par l'UNICEF sont les suivants :

- 2 sachets de SRO hypo-osmolaires pour 1 litre + blister de 10 comprimés dispersibles de 20 mg de zinc
- 4 sachets de SRO hypo-osmolaires pour 0,5 litre + blister de 10 comprimés dispersibles de 20 mg de zinc

⁵ Sur la base de la formulation de produits présélectionnés par l'OMS.

APPROVISIONNEMENT



En règle générale, les produits présélectionnés par le Programme de présélection de l'OMS et/ou approuvés par une autorité de réglementation affiliée offrent une qualité garantie et leur achat est fortement recommandé. En l'absence de tels produits, les médicaments issus de sources de confiance, comme des fabricants agréés par les agences des Nations Unies, peuvent être envisagés. Éventuellement, l'agence d'approvisionnement peut réaliser sa propre évaluation de la qualité, comme indiqué dans le module II.

Produits présélectionnés par l'OMS

En février 2018, trois produits contenant du sulfate de zinc sont présélectionnés par l'OMS, comme indiqué ci-dessous. Tous se présentent sous forme de comprimés dispersibles. Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles au moment de l'achat à l'adresse <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>.

Tableau Z-I. Liste des comprimés dispersibles de sulfate de zinc présélectionnés par l'OMS

N° DE RÉF. OMS.	TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	SITE DE FABRICATION	FORME GALÉNIQUE ET DOSAGE	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DATE DE PRÉSÉLECTION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
D1002	Nutriset, BP 35, le Bois Ricard, Malaunay, 76770, France	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : Laboratoires Pharmaceutiques Rodael, 1 route de SOCX, Bierné, 59380, France	Comprimé dispersible de 20 mg	Blister alu/PVC/PVdC : 10 x 10	4 décembre 2012	36 mois	Ne pas stocker à plus de 30 °C, protéger de l'humidité.
		Site de fabrication du principe actif : Dr Paul Lohmann GmbH KG, Hauptstrasse 2, Emmerthal, 31860, Allemagne					
D1004	Alkem Laboratories Ltd, Alkem House, "Devashish" Senapati Bapat Marg, Lower Parel, Mumbai, 400 013, Inde	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : Alkem Laboratories Ltd, 167/2 Mahatma Ghandi Udyog Nagar, Amaliya, Dhabeli, Daman, 396 210, Inde	Comprimé dispersible de 20 mg	Blister alu/PVC/PVdC : 10 x 10	19 février 2014	36 mois	Ne pas stocker à plus de 30 °C, protéger de l'humidité et de la lumière.
		Site de fabrication du principe actif : Canton Laboratories Pvt Ltd, Survey No. 350, Mujpur, Taluka : Padra, Vadodara, Gujarat, 391440, Inde					

N° DE RÉF. OMS.	TITULAIRE DE L' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	SITE DE FABRICATION	FORME GALÉNIQUE ET DOSAGE	CONDITIONNEMENT ET PRÉSENTATION	DATE DE PRÉSÉLECTION	DURÉE DE CONSERVATION	CONDITIONS DE STOCKAGE
D1005	Macleods Pharmaceuticals Ltd, 304 Atlanta Arcade, Marol Church Road, Anheri-Kurla Road, Andheri (E), Mumbai, 400 059, Inde	Site de fabrication du produit pharmaceutique fini : Macleods Pharmaceuticals Ltd, Block No. N2, Village Theda, P.O. Lodhi Majra, Tehsil Baddi, District Solan, Himachal Pradesh, 174 101, Inde	Comprimé dispersible de 20 mg	Blister alu/PVC/PVdC : 10 x 10	7 décembre 2016	36 mois	Ne pas stocker à plus de 30 °C, protéger de l' humidité et de la lumière.
		Site de fabrication du principe actif : Dr Paul Lohmann GmbH KG, Hauptstrasse 2, 31860 Emmerthal, Allemagne ;					
		Canton Laboratories Pvt Ltd, Survey No. 350, Mujpur, Taluka : Padra, Vadodara, Gujarat, 391440, Inde					

Produits approuvés par une autorité stricte de réglementation des médicaments

En février 2018, il n’existait pas de complément de zinc approuvé par une autorité de réglementation des médicaments pour le traitement de la diarrhée chez l’enfant,⁶ probablement car cette affection est bien plus rare et traitée différemment dans les pays à hauts revenus.

Lorsqu’un fabricant affirme qu’un produit est approuvé par une autorité de réglementation des médicaments, il doit pouvoir fournir les informations et documents suivants :

- Copie de l’autorisation de mise sur le marché émise par l’autorité de réglementation de référence
- Informations sur le produit approuvé (p. ex., résumé des caractéristiques du produit, notice d’information du produit et étiquetage par l’autorité de réglementation de référence) ;
- Une déclaration confirmant que le produit pharmaceutique fini, notamment mais sans s’y limiter la composition/formulation, le dosage, la fabrication, les caractéristiques, l’emballage et les informations du produit, sera en tout point identique au produit approuvé par l’autorité de réglementation de référence ;
- Échantillon du produit

L’acheteur peut vérifier les informations fournies sur les sites Web suivants des autorités nationales de réglementation des médicaments :

- FDA (États-Unis) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autorités réglementaires de l’Union européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en
- Swissmedic (Suisse) : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/preparations/medicaments-a-usage-humain-et-veterinaire.html>
- Santé Canada (Canada) : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- TGA Australia (Australie) : <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

Sources de confiance

En plus des produits présélectionnés par l’OMS répertoriés dans le tableau Z-1 ci-dessus, les comprimés dispersibles de 20 mg de sulfate de zinc des fabricants suivants figurent sur la liste de sources approuvées de l’UNICEF⁷ :

- CHI Pharmaceuticals, Nigeria
- FDC Ltd, Inde

⁶ Les compléments de zinc approuvés et commercialisés dans les pays disposant d’une autorité de réglementation des médicaments présentent des dosages différents et sont utilisés pour le traitement des carences en zinc.

⁷ Informations disponibles à l’adresse https://www.unicef.org/supply/files/ORS_and_Zinc_Supply_Update.pdf

Zinc

- Square Pharmaceuticals, Bangladesh
- Universal Corporation Ltd, Kenya

Il est recommandé de vérifier si des informations mises à jour sont disponibles sur le site Web de l'UNICEF au moment de l'achat.

Produits connexes

Des solutions buvables de zinc d'une concentration de 20 mg/5 ml peuvent être disponibles. Le dosage recommandé est de 10 à 20 mg de zinc par jour pendant 10 à 14 jours pour tous les enfants souffrant de diarrhée. Il est difficile de mesurer avec précision une demi-cuillère à café de solution. Il est donc conseillé de privilégier une solution buvable d'une concentration de 10 mg/5 ml pour éviter les erreurs de dosage.

STOCKAGE, STABILITÉ ET DÉGRADATION



Il n'est pas nécessaire de respecter la chaîne de froid pour les compléments de zinc.

Durée de conservation : 36 mois, variable selon le fabricant. Il est recommandé de consulter l'étiquette du produit avant toute utilisation.

Conditions de stockage : Ne pas stocker à plus de 30 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière et de l'humidité.

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Le produit doit respecter les spécifications d'une pharmacopée⁸ (pharmacopée américaine ou britannique, par exemple), en fonction de la politique d'assurance qualité de l'agence d'approvisionnement ou de l'organisme équivalent.

Pour respecter les directives de l'OMS relatives à la fabrication de comprimés et solutions buvables de zinc,⁹ les spécifications suivantes sont également recommandées :

- Le traitement recommandé se compose de 10 ou 20 mg en une seule dose. Chaque comprimé contenant 20 mg de zinc élémentaire doit donc être sécable pour faciliter sa division. Un test de subdivision doit être réalisé pour prouver que les comprimés peuvent être séparés en deux moitiés identiques. L'uniformité de la dose des moitiés de comprimé doit être démontrée.

⁸ En février 2018, aucune monographie des comprimés et solutions buvables de zinc n'était publiée dans la pharmacopée internationale. Consultez les informations les plus récentes à l'adresse <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>

⁹ Organisation mondiale de la Santé. 2007. *Fabrication de comprimés et de solutions orales à base de zinc : Directives à l'intention des responsables de programmes et de l'industrie pharmaceutique* Genève : OMS. Disponible à l'adresse https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241594942/fr/

Zinc

- L'observance du traitement ne sera pas optimale si le produit n'est pas accepté par les nourrissons, les jeunes enfants et leurs mères. Les préparations de zinc doivent donc être formulées de sorte à masquer le fort arrière-goût métallique et amer du zinc pour améliorer son acceptabilité. Une évaluation du masquage du goût et de l'acceptabilité des comprimés et solutions buvables doit être réalisée au moment du développement du produit en utilisant une méthodologie standard décrite dans le document de référence de l'OMS sur la fabrication de comprimés et de solutions buvables de zinc, dont le résumé est fourni en Annexe.

Tableau Z-2. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables aux comprimés de sulfate de zinc

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification a) Zinc	Un précipité blanc se forme. L'ajout de 2 ml de <i>solution d'hydroxyde de sodium</i> permet de dissoudre le précipité. Avec l'ajout de 10 ml de <i>solution de chlorure d'ammonium</i> , la solution reste limpide. L'ajout de 0,1 ml de <i>solution de sulfate de sodium</i> entraîne la formation d'un précipité blanc.	Conformément à la monographie USP des comprimés de sulfate de zinc
Identification b) Sulfate	Un précipité blanc se forme.	Conformément à la monographie USP des comprimés de sulfate de zinc
Dosage (monohydrate de sulfate de zinc)	95-105 %	Titrage, USP<541>
Désintégration	60 secondes maximum	USP<701>
Uniformité des unités de dosage	Répond aux exigences	USP<905>

Tableau Z-3. Spécifications de la pharmacopée britannique applicables aux comprimés de sulfate de zinc

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification a) Zinc	Génère les réactions caractéristiques du zinc et des sels de zinc.	Annexe VI
Identification b) Sulfate	Génère les réactions caractéristiques des sulfates	Annexe VI
Dosage (monohydrate de sulfate de zinc)	95-105 %	Titrage, Annexe VIII D
Désintégration	60 secondes maximum	Annexe XII A
Uniformité des unités de dosage	Répond aux exigences	Annexe XII C

Zinc

Tableau Z-4. Spécifications de la pharmacopée américaines applicables aux solutions buvables de sulfate de zinc

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification a) Zinc	Répond aux exigences	USP<191>
Identification b) Sulfate	Répond aux exigences	USP<191>
pH	2,5-4,5	USP<791>
Gravité spécifique	1,18-1,24	USP<841>
Dosage (monohydrate de sulfate de zinc)	90-110 %	Titration, USP<541>

Tableau Z-5. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables aux comprimés de gluconate de zinc

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
Identification a) CCM	La couleur, la taille et le rapport frontal (Rf) de la tache principale de la <i>solution testée</i> correspondent à ceux de la <i>solution de référence</i> .	Conformément à la monographie USP des comprimés de gluconate de zinc
Identification b) Réaction chimique	Un précipité blanc se forme après le premier ajout d'une <i>solution d'hydroxyde de sodium</i> . Le précipité se dissout après le deuxième ajout d'une <i>solution d'hydroxyde de sodium</i> . La solution reste limpide après l'ajout d'une <i>solution de chlorure d'ammonium</i> et un précipité blanc se forme après l'ajout d'une <i>solution de sulfate de sodium</i> .	Conformément à la monographie USP des comprimés de gluconate de zinc
Dosage (gluconate de zinc)	93-107 %	Titration, monographie USP
Désintégration	60 secondes maximum	USP<701>
Désintégration et dissolution des compléments alimentaires	Au moins 75 % de la quantité de gluconate de zinc indiquée sur l'étiquette est dissoute.	USP<2040>
Uniformité des unités de dosage	Répond aux exigences	USP<905>

Tableau Z-6. Spécifications de la pharmacopée américaine applicables aux solutions buvables d'acétate de zinc

TEST	CRITÈRE D'ACCEPTATION	MÉTHODE ANALYTIQUE
------	-----------------------	--------------------

Z 13 | Guide d'achat et de fourniture de produits de santé maternelle, néonatale et infantile conformes aux normes de qualité

Zinc

Identification a) Zinc	Répond aux exigences	USP<191>
Identification b) Acétate	Répond aux exigences	USP<191>
pH	5,7-6,3	USP<791>
Dosage (acétate de zinc dihydraté)	90-110 %	Titration, USP<541>
Test d'énumération microbienne	Le nombre total de microbes aérobies ne dépasse pas 10^2 ufc/ml. Le nombre total de moisissures et levures ne dépasse pas 10^1 ufc/ml.	USP<61>
Tests concernant les microorganismes spécifiés	Absence d' <i>Escherichia coli</i>	USP<62>

Étude de l'OMS sur les comprimés sécables¹⁰

Lorsque le comprimé dispose d'une barre sécable visant à faciliter sa séparation, une étude doit prouver l'uniformité de la dose des moitiés de comprimé. Le fabricant doit fournir une description de la méthode de test, les valeurs individuelles obtenues, les moyennes et les écarts-types relatifs des résultats.

Le test de l'uniformité de teneur doit être réalisé sur chaque moitié d'un minimum de 10 comprimés entiers sélectionnés au hasard. Par exemple, l'étude devrait concerner 10 moitiés de comprimés coupés en deux (une moitié de chaque comprimé est conservée pour le test). La séparation des comprimés doit être réalisée d'une manière représentative de celle qui sera utilisée par le consommateur (par ex. à la main). L'uniformité de teneur est déterminée par la mesure du contenu de chacune des 10 moitiés selon la méthode de dosage décrite par la pharmacopée américaine ou britannique. Pour le test global, au moins 20 comprimés sont réduits en poudre et seule une portion de cette poudre sera utilisée pour préparer une solution de sulfate de zinc. En revanche, pour le test d'uniformité de teneur, chaque moitié est réduite en poudre et utilisée séparément pour préparer une solution de sulfate de zinc. Le contenu de chaque moitié est ensuite analysé et utilisé pour calculer la valeur d'acceptation.

Ce test peut être réalisé de manière ponctuelle et ne doit pas nécessairement être ajouté aux spécifications de routine du produit fini.

¹⁰ Se reporter au document de l'Organisation mondiale de la Santé publié en 2012. « Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part. » Annexe 4 du document *Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques*. 46^e rapport. Série de rapports techniques, N° 970. Genève : OMS.

I^{RE} PARTIE : SPÉCIFICITÉS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Les comprimés de 20 mg de zinc (sous forme de sulfate) sont indiqués dans le traitement des diarrhées aiguës et persistantes chez le nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans.

Posologie, voie d'administration et durée du traitement

Pour les enfants de moins de 6 mois : un demi-comprimé par jour pendant 10 à 14 jours

Pour les enfants de 6 mois à 5 ans : un comprimé par jour pendant 10 à 14 jours

Le comprimé (ou demi-comprimé) doit être dissout entièrement dans une cuillère à café (5 ml) d'eau potable ou de lait maternel et administré dans son intégralité au nourrisson ou à l'enfant.

Il est recommandé de prendre ces doses entre les repas et de reprendre une dose en cas de vomissements dans les 30 minutes qui suivent.

En cas d'oubli, la dose manquante doit être prise dès que possible, sauf si la dose suivante doit intervenir dans les 6 heures.

Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients du produit

Avertissements spécifiques et précautions d'emploi

Les médicaments susceptibles d'inhiber l'absorption du zinc, comme la pénicillamine, le valproate de sodium et l'éthambutol ne doivent pas être administrés concomitamment avec les comprimés dispersibles de 20 mg de zinc (sous forme de sulfate), sauf si le risque généré par l'arrêt du traitement prévaut sur l'avantage du zinc administré pour le traitement de la diarrhée de l'enfant.

Excipients

Les comprimés dispersibles de 20 mg de zinc (sous forme de sulfate) contiennent de l'aspartame, qui est une source de phénylalanine. Ce point doit être pris en compte lors de leur prescription à des patients atteints de phénylcétonurie.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

Antibiotiques

Le zinc peut réduire l'absorption des tétracyclines (mais pas de la doxycycline) et des antibiotiques à base de quinolone. Par ailleurs, le zinc peut également interférer avec

l'absorption de la céfalexine ou du ceftibutène. Un intervalle d'au moins 3 h doit être prévu entre l'administration de zinc et ces médicaments.

Grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité des comprimés dispersibles de 20 mg de zinc (sous forme de sulfate) chez la femme enceinte n'a pas été établie.

Allaitement

Le zinc traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel. L'innocuité des comprimés dispersibles de 20 mg de zinc (sous forme de sulfate) chez la femme allaitante n'a pas été établie.

Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du zinc sur la capacité à conduire et utiliser des machines. Pour autant, les comprimés dispersibles de 20 mg de zinc (sous forme de sulfate) ne devraient pas présenter d'effet délétère.

Effets indésirables

Dans les essais cliniques réalisés chez l'enfant, l'administration des comprimés dispersibles de 20 mg de zinc (sous forme de sulfate) est associée à des vomissements et des régurgitations. Dans une étude, les vomissements attribués à ces comprimés ont été signalés comme étant très fréquents ($\geq 10\%$) et les régurgitations ont été signalées comme étant fréquentes ($\geq 1\%$ à $<10\%$) chez respectivement 5,2, 14 et 5,2 % des enfants. Dans la plupart des cas, les vomissements et régurgitations ont eu lieu dans les 10 minutes suivant l'administration de la première dose et ne sont pas récurrents. Les sels de zinc peuvent également causer des douleurs abdominales et de la dyspepsie (fréquence inconnue).

Surdosage

Symptômes

Administrer en fortes doses, le zinc peut entraîner des vomissements. Par ailleurs, le sulfate de zinc est corrosif à haute dose et peut entraîner une irritation et une corrosion du système gastro-intestinal, notamment une ulcération de l'estomac, voire sa perforation. Le surdosage de zinc est également associé à des cas de nécrose tubulaire rénale aiguë et de néphrite interstitielle. Une supplémentation prolongée en zinc à haute dose peut entraîner une carence en cuivre.

Traitement

En cas de surdosage aigu de zinc, le traitement est principalement un traitement de soutien. Toutefois, vomissements induits, lavage gastrique ou charbon activé peuvent être utiles en cas d'ingestion d'un nombre important de comprimés. Les agents de chélation tels que l'éthylène-diamine-tétra-acétate de calcium disodium peuvent être utiles.

2^E PARTIE : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Les informations de la présente annexe ont pour but d'aider les agences d'approvisionnement qui prévoient de présélectionner des produits à base de zinc. Lors de l'évaluation de la documentation de la qualité/CMC, les évaluateurs doivent tenir compte des informations spécifiques suivantes concernant les comprimés et solutions buvables à base de zinc.

Principe actif

N'importe quel sel de zinc (par ex. sulfate, gluconate, acétate ou citrate) peut être utilisé dans la formulation de comprimés et solutions buvables.

En février 2018, deux principes actifs sont présélectionnés par l'OMS.

Fabricants de principes actifs présélectionnés par l'OMS

N° DE RÉF. OMS.	CANDIDAT	SITE DE FABRICATION DU PRINCIPE ACTIF	CONDITIONS DE STOCKAGE	DÉLAI AVANT NOUVEAU TEST OU DURÉE DE CONSERVATION	DATE DE PRÉSÉLECTION
WHO A PI-146	Canton Laboratories Pvt Ltd	Canton Laboratories Pvt Ltd, Survey No. 350, Mujpur, Taluka : Padra, Vadodara, Gujarat, 391440, Inde	Ne pas stocker à plus de 25 °C.	60 mois	07/12/2016
WHO A PI-232	Dr Paul Lohmann GmbH KG	Dr Paul Lohmann GmbH KG, Hauptstrasse 2 31860 Emmerthal Allemagne	Ne pas stocker à plus de 30 °C, protéger de l'humidité.	36 mois	03/07/2014

Deux fabricants du principe actif (zinc) ont obtenu un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP), confirmant qu'il présente une qualité suffisante pour être utilisé dans un médicament.

Fabricants de zinc disposant d'un certificat CEP

SUBSTANCE	DÉTENTEUR DU CERTIFICAT	NUMÉRO DE CERTIFICAT	DATE DE MISE SUR LE MARCHÉ	TYPE
Sulfate de zinc heptahydraté (monographie 111)	Macco Organiques, SRO CZ 792 01 Bruntál, République tchèque	R0-CEP 2015-375-Rev 00	01/02/2017	Substance chimique
Gluconate de zinc (monographie 2164)	Givaudan-Lavirotte FR, 69008 Lyon, France	R0-CEP 2012-221-Rev 00	07/02/2014	Substance chimique

Les autres fabricants du principe actif doivent prouver leur conformité aux bonnes pratiques de fabrication et fournir les documents requis sur la qualité de leur principe actif conformément aux directives de l'OMS.¹²⁵

Les spécifications relatives au principe actif doivent être conformes à la monographie de la pharmacopée (Ph.int., Ph.eur./BP ou USP). Elles doivent également comporter des tests/limites supplémentaires pour l'arsenic, le plomb, les alcalis et les métaux alcalino-terreux si ceux-ci ne sont pas mentionnés dans la monographie considérée. Ces tests supplémentaires peuvent se baser sur une autre monographie de la pharmacopée (Ph.int., Ph.eur./BP ou USP).

Les sels de zinc (sulfate, gluconate, acétate, citrate) doivent être stockés dans des conditionnements primaires hermétiques et non métalliques.

Le gluconate de zinc est hygroscopique et doit donc être stocké à l'abri de l'humidité ambiante.

Excipients

Les excipients des comprimés dispersibles de sulfate de zinc incluent les agents classiques de dilution (cellulose microcristalline), de désintégration (par ex. silice colloïdale anhydre, crospovidone) et de lubrification (par ex. stéarate de magnésium). Par ailleurs, ils peuvent inclure un ou plusieurs arômes et édulcorants appropriés pour favoriser leur acceptabilité.

L'impact potentiel des interactions entre les ions de zinc et les excipients sur l'absorption est très difficile à prédire. Les excipients de dilution, désintégration et lubrification classiques ne devraient pas avoir un impact notable sur l'absorption du zinc en raison de leur réactivité faible et de leur présence en faibles quantités. L'impact potentiel des édulcorants et arômes sur l'absorption in vivo du zinc a soulevé certaines inquiétudes. Pour cette raison, comme indiqué dans le document de présélection de l'OMS *Q&A: Submission of Applications for Prequalification of Zinc Tablets and Zinc Oral Liquid (Solution)*,¹²⁶ les

¹²⁵ Organisation mondiale de la Santé. 2012. « Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part. » Annexe 4 du *Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques*. 46^e rapport. OMS, Série de rapports techniques, N° 970. Genève : OMS.

¹²⁶ Organisation mondiale de la Santé/Équipe de présélection. 2016. *Q&A: Submission of Applications for Prequalification of Zinc Tablets and Zinc Oral Liquid (Solution)*. Genève : OMS/Équipe de présélection. Disponible à l'adresse

fabricants doivent fournir les documents prouvant que les édulcorants/arômes présents dans leurs compléments de zinc n'ont pas d'impact nuisible sur l'absorption du zinc. Ce principe est applicable à tous les sels de zinc (sulfate, gluconate, acétate et citrate).

Pour faciliter le développement des formulations à base de zinc, le Programme de présélection de l'OMS a déterminé que les édulcorants et arômes et pharmaceutiques suivants pouvaient être utilisés comme excipients sans avoir à apporter de preuve supplémentaire de leur absence d'effet délétère sur l'absorption du zinc :

- Aspartame
- Éthylvanilline (en quantité < 1 mg par comprimé de 20 mg de sulfate de zinc)
- Mannitol
- Mono ammonium de glycyrrhizinate*
- Sodium de saccharine (en quantité < 1 mg par comprimé de 20 mg de sulfate de zinc)
- Sorbitol
- Arômes de Trusil*

Il est important que ces excipients soient utilisés dans les plus faibles quantités possible nécessaires pour atteindre l'effet aromatisant/édulcorant souhaité. Plus spécifiquement, les excipients mis en évidence (*) ne doivent pas être utilisés dans des quantités supérieures à environ 2 % de la masse de la formulation. S'il est estimé que les excipients ci-dessus sont employés dans des quantités supérieures à la limite assurant un impact négligeable, des informations supplémentaires sur l'impact de la quantité employée sur l'absorption du zinc pourront être demandées.

Il est important de noter que le conseil ci-dessus du Programme de présélection de l'OMS ne signifie pas que les autres édulcorants/arômes ne sont pas acceptables. Il indique seulement que l'utilisation d'autres excipients que ceux mentionnés devra être justifiée par des informations concernant leur impact sur l'absorption du zinc.

Processus de fabrication

Les comprimés et solutions buvables de zinc doivent être fabriqués conformément aux principes reconnus des BPF avec des composants conformes aux spécifications conçues afin de garantir que les produits finaux répondent aux exigences des monographies pharmaceutiques.

L'uniformité du lot utilisé dans la justification de la dispense d'étude de bioéquivalence ou l'étude de biodisponibilité doit être fournie. Par ailleurs, un protocole d'homologation du processus de fabrication pour la validation des trois premiers lots produits à l'échelle industrielle doit être soumis. Si le fabricant produit déjà des lots à l'échelle industrielle, les données complètes de validation portant sur la production d'au moins trois lots consécutifs fabriqués à l'échelle industrielle doivent être fournies.

Conditionnement

Les comprimés de zinc sont généralement conditionnés dans des blisters de PVC/PVDC-aluminium.

Les solutions buvables de zinc sont conditionnées dans des flacons en verre ou en plastique.

L'adéquation du conditionnement doit être démontrée, et notamment les caractéristiques suivantes :

Sécurité

- Blisters : déclarations de conformité aux réglementations applicables sur les additifs alimentaires (règles de la FDA des États-Unis ou européennes, par exemple).
- Flacons en verre/plastique : déclaration de conformité à un usage alimentaire et tests conformes à USP<660>/Ph.eur. 3.2.1 (verre) ; USP<661>/Ph.eur. 3.1.10 (plastique)

Protection

- Plaquette : taux de perméabilité à la vapeur d'eau et de transmission de la lumière conformes à USP<671>
- Flacons en verre/plastique : plastique : taux de perméabilité à la vapeur d'eau (perte de poids) et transmission de la lumière conformes à USP<671>

Compatibilité

- Données de stabilité accélérées et à long terme des produits finis conditionnés
- Une étude ponctuelle des éléments extractibles (par ex., USP<661> et USP<671>) et lixiviables (étude ou certification montrant que les matériaux entrant dans la composition des éléments de conditionnement en contact avec le produit répondent aux exigences applicables aux additifs alimentaires indirects : par ex., 21 CFR 174-186) est requise pour les solutions buvables conditionnées dans des flacons en plastique.

Les solutions buvables en conditionnements primaires multidoses doivent être fournies avec un dispositif permettant de dispenser de manière uniforme les doses requises (5-10 ml pour les solutions dosées à 10 mg/5 ml). Un échantillon du dispositif doit être fourni, ainsi que (1) les spécifications (avec identification infrarouge de sa composition) ; (2) des données prouvant l'uniformité de masse des doses délivrées par le dispositif de mesure à la dose la plus faible prévue et (3) des instructions d'utilisation et de manipulation claires.

Exigences de bioéquivalence

Il n'existe actuellement pas de produit de référence, aucune étude de bioéquivalence n'est donc possible. Pour la plupart des produits, la meilleure façon d'obtenir l'approbation d'innocuité et d'efficacité consiste à demander une dispense de bioéquivalence. Une dispense de réalisation d'études in vivo est possible si une documentation appropriée est fournie. Les exigences pour l'obtention d'une telle dispense sont décrites ci-dessous.

Comprimés (dispersibles)

L'absorption du zinc peut être influencée par de nombreux facteurs jouant sur l'état gastro-intestinal ou la disponibilité du zinc lors d'interactions telles que la complexation. Ainsi, la dispense d'étude in vivo de bioéquivalence pour le produit proposé ne peut être envisagée que dans des situations bien précises :

- Des informations prouvant que les excipients n'ont pas d'influence délétère sur l'absorption du zinc sont fournies.
- Des informations prouvant que le zinc contenu dans le produit proposé se retrouve intégralement dans la solution au bout d'une minute dans le cadre du test de solubilité décrit ci-dessous.

Effets des excipients sur l'absorption de zinc

L'impact potentiel des interactions entre les ions de zinc et les excipients sur l'absorption est très difficile à prédire. Les édulcorants posent des difficultés non négligeables. Comme indiqué dans le document de l'OMS sur la fabrication de comprimés et solutions orales de zinc, ces produits peuvent contenir un ou plusieurs arômes et édulcorants pour améliorer leur acceptabilité. Toutefois, ces substances « ne doivent pas avoir d'effet délétère sur la biodisponibilité, l'efficacité thérapeutique ou l'innocuité de la préparation. » Pour qu'une dispense d'étude in vivo de bioéquivalence soit envisageable, les fabricants doivent fournir des éléments prouvant que les édulcorants employés n'ont pas d'effet délétère sur l'absorption du zinc contenu dans la préparation. Ces éléments peuvent provenir de la littérature ou d'études in vitro, par exemple des données d'absorption comparatives de cellules ou d'intestins sous perfusion.

Des informations similaires sur les autres excipients peuvent être demandées lors de l'évaluation du produit s'il n'existe pas d'informations suffisantes sur ces excipients et sur leur impact sur l'absorption du zinc.

Test de solubilité

Le test de solubilité doit être réalisé à l'aide de comprimés provenant d'un lot commercial ou pilote représentatif. Le pourcentage de zinc en solution doit être évalué dans les conditions suivantes :

- Un comprimé doit être immergé dans 5 ml d'eau à température ambiante. Le récipient contenant l'eau dans lequel le comprimé est dissout doit reposer pendant une minute, sans aucun mélange. Après une minute, la solution doit être filtrée immédiatement (par ex. à l'aide d'un filtre à seringue), puis sa teneur en zinc analysée.
- La quantité de zinc en solution doit être calculée sous forme de pourcentage de la quantité totale de zinc présente dans le comprimé. Le pourcentage relevé doit être proche de la quantité indiquée sur l'étiquette (avec une tolérance prenant en compte les variations de la teneur et de l'analyse).
- La taille de l'échantillon doit être au moins égale à 6 mesures ($n \geq 6$).

S'il n'est pas possible d'établir que les excipients présents dans la formulation proposée n'ont pas d'impact délétère significatif sur l'absorption du zinc, des données issues d'études cliniques prouvant l'efficacité du produit proposé dans le traitement de la diarrhée aiguë ou des données de biodisponibilité in vivo prouvant que le produit proposé permet d'atteindre la concentration plasmatique en zinc appropriée dans les 72 heures de l'administration devront être fournies.

Solution buvable

Les mêmes principes s'appliquent aux solutions buvables. Pour qu'une dispense d'études in vivo soit envisagée, des éléments prouvant que les excipients présents dans la formulation du produit proposée n'ont pas d'impact délétère significatif sur l'absorption du zinc doivent être fournis. Si de tels éléments ne sont pas disponibles, des données issues d'études in vivo seront nécessaires.

Directives de l'OMS relatives au masquage du goût¹²⁷

Évaluation qualitative du goût par un panel¹²⁸

Les essais sur un panel de consommateurs constituent la meilleure façon d'évaluer un produit. Les consommateurs sont des personnes susceptibles d'utiliser le produit testé et particulièrement intéressées par la qualité du produit. Conformément à cette définition et en prenant en compte les différences sensorielles entre les adultes et les enfants, il est évident que les enfants constituent le panel de choix pour l'évaluation gustative des formulations pédiatriques.

Recommandations pour la réalisation d'études gustatives chez l'enfant

Pour concevoir une étude de palatabilité chez l'enfant, il convient d'accorder une attention particulière aux éléments clés suivants :

- Le test doit être rapide, en adéquation avec la capacité de concentration des enfants.
- Les enfants étant facilement distraits, le test doit être motivant et « amusant ».
- La procédure doit être aussi simple que possible de sorte que même les plus jeunes (moins de 6 ans) puissent la comprendre.
- Pour assurer la fiabilité de l'évaluation en évitant toute confusion et fatigue gustative, le nombre de variantes à tester doit être de 4 au maximum.

Les études de palatabilité ne sont décrites dans aucune directive réglementaire, mais doivent être considérées comme des essais cliniques conduits par du personnel qualifié sous l'égide d'un comité éthique et avec le consentement éclairé des parents ou tuteurs de l'enfant, ainsi qu'avec l'accord de l'enfant, si cela est approprié. La conception d'études appropriées et sûres pour les enfants peut poser des difficultés éthiques.

Participation et réalisation du test

En règle générale, on considère que les enfants sont capables de participer à des études de palatabilité à partir de 4 ans. Les très jeunes enfants sont souvent timides et réticents. Par ailleurs, leur capacité à comprendre et respecter les consignes est parfois limitée. Ils peuvent également perdre tout intérêt pour le test ou avoir des difficultés à se concentrer pendant toute la durée du test. Le taux d'échec peut atteindre 50 % selon la conception et la durée du test. De plus, ils sont souvent incapables d'exprimer leur ressenti et leurs préférences.

Pour optimiser la compréhension et la motivation des enfants, il est recommandé de commencer par des concentrations élevées de l'agent à tester (arôme ou édulcorant) ou par des composants connus (par ex. des arômes courants), puis de continuer avec des composants plus spécifiques et moins fréquents (par ex. arôme fraise ou cerise, suivi d'un arôme fruit de la passion). Dans certains cas, il n'est pas recommandé de commencer par des concentrations élevées de l'agent à évaluer (par ex. édulcorant) en raison de son goût ou arrière-goût déplaisant. Pour éliminer le goût laissé par un test, il est possible

¹²⁷ Se reporter à l'Annexe 7 de l'Organisation mondiale de la Santé. 2007. Fabrication de comprimés et de solutions buvables à base de zinc : Directives à l'intention des responsables de programmes et de l'industrie pharmaceutique. Genève : OMS.

¹²⁸ Agence européenne des médicaments. 2005. *Reflection Paper: Formulation of Choice for the Paediatric Formulation*. AEM/CHMP/PEG/194810/2005. Informations disponibles à l'adresse http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.

de réaliser des rinçages répétés de la bouche, de manger des biscuits salés et de prévoir un intervalle suffisamment long entre chaque session.

Évaluation organoleptique : test affectif et analytique, et classement

Le point essentiel d'une évaluation organoleptique réside dans la définition de l'objectif. En effet, à partir de l'objectif du test seront déterminés le type et l'âge des participants, mais également la méthodologie de conception, de réalisation et d'interprétation de l'étude et de ses résultats. Les points suivants sont à prendre en compte :

- Les tests affectifs incluent les tests d'acceptation/de préférence. Les questions généralement posées lors de ces tests sont : « Quel échantillon préfères-tu ? », « À quel point aimes-tu ce goût ? » et « Qu'est-ce que tu n'aimes pas ? ».
- Les tests analytiques nécessitent d'utiliser des méthodologies sensorielles objectives dont le but est de déterminer les caractéristiques/propriétés de l'échantillon testé sans définir de mesures d'acceptation ou de préférence. Les tests analytiques répondent aux questions du type « Quel échantillon est le plus amer ? » ou « Quel échantillon est différent ? ». Les méthodes analytiques permettent de définir les propriétés sensorielles du médicament et de différencier plusieurs variantes, mais pas de prédire dans quelle mesure chacune d'elle sera appréciée. Elles sont souvent utilisées en tant qu'outil technique à des fins de développement et d'optimisation.
- Le classement est quant à lui une méthode très simple permettant de réaliser des évaluations des préférences ou analytiques (respectivement « Peux-tu classer les échantillons en fonction de tes préférences ? » et « Peux-tu classer les échantillons du moins amer au plus amer ? »). L'avantage de cette méthode réside dans sa simplicité. Toutefois, les résultats de l'étude peuvent être biaisés en raison de la mémoire et de la concentration limitées du testeur sur toute la durée du test. Ces limites ont plus ou moins d'impact selon l'âge des participants.

Principes d'évaluation

Dans la plupart des cas, l'évaluation porte sur l'odeur, la texture, le goût, l'arrière-goût et parfois l'apparence (couleur, par ex.) du produit. Les formulations utilisées dans le questionnaire doivent être suffisamment simples, compréhensibles et claires pour tous les participants, quels que soient leur âge, leurs aptitudes sociales et leur niveau de développement. Il est recommandé d'utiliser des termes courants appropriés à l'âge des participants pour décrire les propriétés suivantes :

- Goût sucré, salé, aigre et amer
- Consistance liquide, épaisse, visqueuse ou granuleuse
- Arrière-goût sucré, salé, aigre, amer, mais aussi âpre, engourdissant ou rafraîchissant

Les deux principes suivants d'évaluation du goût sont reconnus dans les études de palatabilité réalisées auprès d'enfants : jugement oral et échelle hédonique d'expressions faciales.

- Un jugement oral suivi par une note de 1 à 5 (avec 1 correspondant à un goût très apprécié et 5 à un goût repoussant) facilite l'évaluation statistique des données obtenues.
- L'échelle hédonique d'expressions faciales permet d'exprimer ses préférences à l'aide d'images.

On considère que les enfants de moins de 5 ou 6 ans ne sont pas capables d'exprimer leurs préférences gustatives selon la méthode préférentielle. Une estimation fiable des différences, en particulier dans ce groupe d'âge (moins de 5 ans) peut néanmoins être obtenue en exploitant les réactions verbales spontanées de l'enfant après une question de contrôle. Avec les très jeunes enfants, l'échelle hédonique d'expressions faciales ne peut pas être utilisée seule pour différencier les goûts des formulations testées. Les jeunes enfants peuvent associer les visages à d'autres concepts que le goût (par ex. visage souriant = je vais quitter l'hôpital et visage triste = douleur ou gêne). Les expressions faciales et les comportements du participant (sourire en coin, haussement d'épaules, vomissements ou rejet de la solution) peuvent également témoigner de l'acceptation de la formulation testée. Pour garantir la fiabilité des résultats d'une étude de palatabilité effectuée auprès de jeunes enfants, il est conseillé de faire participer les parents, les tuteurs ou les professionnels de santé en leur demandant s'ils observent une gêne ou tout autre chose en lien avec l'acceptation du médicament. Les enfants plus âgés ont, quant à eux, un esprit plus critique et peuvent distinguer les formulations à la fois en s'exprimant oralement et en utilisant l'échelle hédonique.

Indépendamment de l'âge de l'enfant et du principe d'évaluation sélectionné, il est suggéré d'inclure dans le questionnaire des questions de conclusion relatives à l'évaluation globale du goût de la formulation, par exemple « Quelle formulation était la meilleure ? » ou « Quelle formulation était la moins bonne ? ». Des approches similaires peuvent être suivies pour l'évaluation de l'arôme utilisé : « Parmi les arômes testés, lequel as-tu préféré ? » ou « Quel arôme as-tu le moins aimé ? ».

Directives de l'OMS relatives au masquage du goût¹²⁹

L'étude d'acceptabilité est considérée comme étant une étude clinique et doit donc être réalisée par du personnel qualifié avec l'approbation d'un comité d'éthique et avec le consentement éclairé des parents ou tuteurs. L'étude doit être conforme aux normes d'éthique couramment acceptées (par ex. Bonnes pratiques cliniques ICH2 et Déclaration d'Helsinki).

Cette étude doit être réalisée au sein de la communauté, auprès d'enfants souffrant de diarrhée aiguë. Les résultats provenant d'enfants hospitalisés en raison d'une diarrhée sévère ne présentent qu'une validité limitée. Toutefois, les enfants peuvent être recrutés dans les cliniques, notamment dans les hôpitaux, où ils se rendent pour être traités. Ce contexte peut offrir un environnement favorable à l'évaluation de l'acceptabilité du goût des comprimés ou de la solution, notamment en raison de la disponibilité de personnel formé.

Un des composants essentiels de l'étude d'acceptabilité est l'évaluation de l'observance d'un traitement complet. Par conséquent, les enfants doivent se voir prescrire des comprimés ou solutions de zinc à des dosages de 10 à 20 mg/jour selon leur âge, pour une durée de 10 à 14 jours. Une consultation doit être prévue deux semaines plus tard, éventuellement au domicile de l'enfant, pour évaluer l'acceptabilité et l'observance du traitement.

La population de l'étude doit se composer d'enfants de 3 à 59 mois souffrant d'un épisode de diarrhée aiguë. Pour avoir une valeur statistique,¹³⁰ l'étude doit prévoir le recrutement de 300 participants : 150 enfants de 18 mois au plus et 150 enfants de plus de 18 mois.

¹²⁹ Se reporter à l'Annexe 8 de l'Organisation mondiale de la Santé. 2007. *Fabrication de comprimés et de solutions orales à base de zinc : Directives à l'intention des responsables de programmes et de l'industrie pharmaceutique*. Genève : OMS.

Les enfants en état de déshydratation sévère (nécessitant une hospitalisation), ayant pris un autre médicament sur ordonnance au cours des 24 heures précédentes, souffrant d'une allergie alimentaire ou médicamenteuse connue à l'un des composants du produit testé ou souffrant d'une affection susceptible de les empêcher de percevoir les différences de goût, par exemple un rhume, une infection des sinus ou une infection des bronches, doivent être exclus de l'étude.

L'acceptabilité est évaluée selon le comportement de l'enfant au moment de la prise du médicament, tel que signalé par le soignant. Le soignant doit indiquer sa perception du goût de la préparation de zinc administrée à l'enfant par rapport à celui d'autres médicaments. Les réponses possibles sont meilleure, identique ou pire que celui des autres médicaments.

L'observance est évaluée par le nombre de doses prises par chaque enfant.

L'observance d'un traitement est jugée bonne si 80 % du traitement prescrit est effectivement pris par au moins 70 % des enfants.

¹³⁰ Afin d'identifier une différence minimale de $\pm 7,5$ % dans l'acceptabilité par des enfants de 18 mois et plus, pour une acceptabilité attendue de 70 % (p) et un niveau de confiance de 95 % (z = 1,95), on estime la taille de l'échantillon nécessaire à 140 enfants par groupe. Pour tenir compte des abandons potentiels, il est nécessaire de compter 10 enfants supplémentaires par groupe, soit un échantillon cible final de 300 enfants (150 par groupe d'âge).

PROGRAMME DES MÉDICAMENTS, TECHNOLOGIES ET SERVICES PHARMACEUTIQUES (MTaPS) DE L'USAID

Accès amélioré. Services améliorés. Meilleurs résultats de santé.

ANNEXE SUPPLÉMENTAIRE : LES MEILLEURES PRATIQUES EN MATIÈRE D'APPROVISIONNEMENT DÉCENTRALISÉ DE PRODUITS DE SANTÉ MATERNELLE, NÉONATALE ET INFANTILE DANS LE SECTEUR PUBLIC

En réponse à des réformes politiques ou à des problèmes d'approvisionnement de produits de santé contrôlés au niveau central, de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire ont décentralisé l'approvisionnement de produits de santé, y compris ceux destinés à la santé maternelle, néonatale et infantile (SMNI), au niveau d'une province, d'un district ou même d'un établissement. Toutefois, en l'absence de bonnes pratiques d'achat, telles que des procédures opérationnelles standard appropriées, une supervision et une gestion des conflits d'intérêts, les achats décentralisés peuvent compromettre la qualité, le caractère abordable et, en fin de compte, la disponibilité des produits. Une étude de 2022 sur l'approvisionnement décentralisé de médicaments SMNI au **Népal**, par exemple, a révélé un recours généralisé à l'achat direct et à des méthodes d'approvisionnement peu efficaces, ce qui a entraîné une large gamme de prix, les niveaux inférieurs du système de santé payant généralement des prix nettement plus élevés.

Ces objectifs fondamentaux de bonnes pratiques d'approvisionnement devraient faire partie intégrante de l'approvisionnement aux niveaux central et périphérique :

- Rapport qualité-prix et utilisation optimale des ressources disponibles
- Des processus transparents, impartiaux et responsables, suivis avec intégrité
- Utilisation de procédures formelles et écrites
- Systèmes favorisant la mise en œuvre de bonnes pratiques d'approvisionnement et l'assurance de la qualité des produits et des services

[Un guide des meilleures pratiques en matière d'approvisionnement infranational de produits de SMNI dans le secteur public](#) utilise des études de cas et d'autres exemples pour décrire les meilleures pratiques pour l'approvisionnement de médicaments et fournitures de SMNI de qualité et à faible coût, ainsi que trois mécanismes pour relever les défis de l'approvisionnement infranational :

- **Les accords-cadres centraux** pour les médicaments et les fournitures essentielles fréquemment achetés regroupent la demande de plusieurs établissements de santé, dans le cadre de contrats nationaux ou régionaux, afin de tirer parti du pouvoir d'achat de volumes plus importants. Ce guide présente l'expérience de trois pays en matière d'utilisation des accords-cadres : **l'Afrique du Sud, la Nouvelle-Zélande et le Libéria**.
- **Les programmes de fournisseurs principaux**, dans le cadre desquels un contrat gouvernemental désigne un grossiste / distributeur pharmaceutique du secteur privé comme principal fournisseur de médicaments et de fournitures médicales pour les établissements de santé publique. Dans le cadre du partenariat public-privé de **la Tanzanie**, Jazia, les établissements de santé achètent les médicaments prioritaires directement auprès d'un fournisseur principal par le biais d'un contrat régional, qui complète l'approvisionnement régulier du gouvernement du niveau central.
- **Les systèmes d'approvisionnement en ligne** permettent aux administrations décentralisées d'accéder facilement aux accords-cadres et aux prix, tout en facilitant la transparence et la normalisation. Le guide décrit le système d'approvisionnement en ligne de **l'Indonésie**, qui a été lancé en 2012.

En outre, le financement basé sur la performance peut soutenir les efforts de décentralisation des responsabilités en matière d'approvisionnement en transférant la prise de décision aux établissements de santé et en l'associant à des mesures d'incitation visant à améliorer la qualité des services, y compris la disponibilité des médicaments et des fournitures essentiels. Les programmes en **Tanzanie** et au **Cameroun** ont connu un certain succès dans le cadre de cette approche.

L'approvisionnement décentralisé peut améliorer la disponibilité des médicaments essentiels, y compris ceux utilisés pour la SMNI ; cependant, si elle est mise en œuvre sans bonnes pratiques d'approvisionnement, la méthode peut compromettre la qualité, le caractère abordable et, en fin de compte, la disponibilité, ce qui aurait un effet préjudiciable sur l'accès et la qualité des soins. Les systèmes d'approvisionnement décentralisés ont donc besoin de mesures pour garantir la qualité et le caractère abordable des produits ainsi qu'un processus transparent et équitable, bien que ces mesures nécessitent beaucoup de temps, de ressources financières et de capital politique, en plus de la collaboration des parties prenantes.