



HAL
open science

Environnement réglementaire pharmaceutique en Amérique centrale : les challenges de la mise sur le marché, entre les projets d'harmonisation et les spécificités des pays de la région

Romane Lambert

► To cite this version:

Romane Lambert. Environnement réglementaire pharmaceutique en Amérique centrale : les challenges de la mise sur le marché, entre les projets d'harmonisation et les spécificités des pays de la région. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03890206

HAL Id: dumas-03890206

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03890206v1>

Submitted on 8 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 30 NOVEMBRE 2022

PAR

Mme Romane LAMBERT

Née le 14 janvier 1995 à Saint Etienne

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE PHARMACEUTIQUE EN AMERIQUE CENTRALE :

LES CHALLENGES DE LA MISE SUR LE MARCHE, ENTRE LES PROJETS
D'HARMONISATION ET LES SPECIFICITES DES PAYS DE LA REGION.

JURY :

Président : Monsieur Alain Nicolay

Membres : Madame Véronique ANDRIEU
Madame Caroline ROBO
Madame Clémence ROFFIDAL

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDÉ Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

Remerciements

À **Monsieur Alain Nicolay**, Président du jury, pour me faire l'honneur de présider ce jury.

À **Madame Véronique Andrieu**, directrice de cette thèse et membre du jury, pour son accompagnement et ses conseils qui m'ont guidés dans l'accomplissement de ce travail, mais également pour ses enseignements.

À **Madame Caroline Robo**, membre du jury et mentor dans mon développement professionnel, pour m'avoir guidées dans mes choix de spécialisations et de carrière.

À **Madame Clémence Roffidal**, membre du jury, pour m'avoir chaleureusement aidée et appuyée durant la réalisation cette thèse depuis le Panamá.

À **Madame Nuria Arana**, manager depuis 3 ans, pour m'avoir accueillie dans l'équipe du Panamá, pour m'avoir tout appris sur ce métier en Amérique Central et Caraïbes, et pour sa grande aide dans la réalisation de cette thèse.

À **ma famille, mes parents et mes frère et sœur**, pour m'avoir inlassablement soutenue pendant la longue préparation de ce travail. Mais aussi et surtout pour leur accompagnement tout au long de mes études qui m'ont permis d'être où je suis.

À **Ruben**, pour l'amour et l'éternel soutien, particulièrement ces derniers mois.

Et enfin à mes **amis, du Panamá et de la France**, et partout ailleurs, pour votre amitié quelle que soit la distance.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Table des Matières

Table des Matières	11
Liste des Tableaux	14
Liste des Figures	15
Liste des Annexes	16
Liste des Abréviations.....	17
I. Introduction.....	19
II. Région Amérique Centrale.....	21
1. Contexte Géographique et Démographique.....	21
2. Contexte Historique	23
3. Contexte Sanitaire.....	25
4. Contexte Réglementaire.....	26
III. Principes et Réglementations communs aux pays de la zone AMC	28
1. Principes généraux	28
2. RTCA : Règlement Technique d'Amérique Centrale.....	28
2.1. Présentation du Règlement Technique d'Amérique Central (RTCA)	28
2.2. Catégories du RTCA pour les Produits Pharmaceutiques.....	29
2.2.1. <i>RTCA 11.03.59 : 11 Produit pharmaceutique - Médicament à usage humain - Registre Sanitaire</i> 30	
a. Module 1 :	32
b. Module 3 :	35
c. Module 4 et Module 5 :	37
d. Échantillons et Caractéristiques du Produit :	39
2.2.2. <i>RTCA 11.03.39: 06 Produit pharmaceutique – Règlement pour la validation des méthodes analytiques pour l'évaluation de la qualité des médicaments</i>	44
2.2.3. <i>RTCA 11.01.02:04 Produit Pharmaceutique – Étiquetage</i>	47
a. Étiquetage des conditionnements primaires et secondaires	47
b. Légendes spéciales.....	49
c. Notice Patient.....	49
2.2.4. <i>RTCA 11.01.04:10 - Produit Pharmaceutique – Études de stabilité</i>	49
a. Conditions des études de stabilité accélérées.....	50

b.	Conditions des études de stabilité à long terme	51
c.	Présentation des études de stabilité	52
2.2.5.	<i>RTCA11.03.47:07 Produit Pharmaceutique – Vérification de la qualité</i>	54
IV.	Spécificités de chaque pays de la Région AMC	55
1.	Costa Rica	56
1.1.	Autorité de Santé.....	56
1.2.	Procédures d’enregistrement.....	57
1.3.	Spécificités liées aux requis	59
2.	Guatemala	61
2.1.	Autorité de Santé.....	61
2.2.	Procédures d’enregistrement.....	61
2.2.1.	<i>Classique</i>	61
2.2.2.	<i>Homologation</i>	64
2.3.	Spécificités liées aux requis	66
3.	Honduras	67
3.1.	Autorité de Santé.....	67
3.2.	Procédures d’enregistrement.....	68
3.3.	Spécificités liées aux requis	69
4.	Nicaragua	69
4.1.	Autorité de Santé.....	69
4.2.	Procédures d’enregistrement.....	70
4.3.	Spécificités liées aux requis	71
5.	Panamá.....	72
5.1.	Autorité de Santé.....	72
5.2.	Procédures d’enregistrement.....	73
5.2.1.	<i>Classique</i>	73
5.2.2.	<i>Fast-Track</i>	75
5.3.	Spécificités du Panamá	77
6.	Le Salvador	78
6.1.	Autorité de Santé.....	78
6.2.	Procédures d’enregistrement.....	79
6.2.1.	<i>Classique</i>	79
		12

6.2.2.	<i>Fast track</i>	81
6.3.	Spécificités liées aux requis	82
V.	Projet d'harmonisation dans la Région AMC	83
1.	Développement du Reliance Réglementaire	83
2.	Les acteurs non gouvernementaux du Reliance en AMC	85
2.1.	Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....	85
2.2.	Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS).....	85
2.3.	FEDEFARMA : Fédération des Industries Pharmaceutiques en AMC	87
3.	Nouveaux projets d'harmonisations en AMC.....	88
3.1.	Mécanisme Centraméricain d'Évaluation Conjointe.....	88
3.2.	Optimisation du Reliance.....	89
3.3.	E-Labeling	90
VI.	Conclusion	93
	ANNEXES.....	95
	BIBLIOGRAPHIE.....	103
	SERMENT DE GALIEN.....	110

Liste des Tableaux

Tableau 1 - Démographie Amérique Centrale(8)(10).....	23
Tableau 2 - Requis – Documentations Légales.....	32
Tableau 3 - Requis - Documentations Techniques	35
Tableau 4 - Requis - Documentations Cliniques	37
Tableau 5 - Requis – Échantillons, RCP, Notice et conditionnement	39
Tableau 6 - Paramètres des procédures analytiques physico-chimiques et microbiologiques(30).....	45
Tableau 7 - Paramètres étudiés pour les tests microbiologiques(30).....	46
Tableau 8- Mentions obligatoires pour conditionnement primaire(31).....	47
Tableau 9 - Mentions obligatoires pour conditionnement secondaire(31).....	48
Tableau 10 - Catégories climatiques et conditions des essais à long terme, selon l’OMS(33).....	50
Tableau 11- Conditions des études de stabilité accélérées(34).....	51
Tableau 12- Conditions des études de stabilité à long terme(34)	52
Tableau 13- Essais physiques, chimiques et microbiologiques(35).....	54

Liste des Figures

Figure 1 – Carte du Continent Américain(7)	21
Figure 2 – Carte d’Amérique Centrale(9)	22
Figure 3 – CTD Pyramide(19)	32
Figure 4 – Timeline d’enregistrement au Costa Rica.....	57
Figure 5 – Timeline d’enregistrement au Guatemala – Procédure Classique	61
Figure 6 – Timeline d’enregistrement en Homologation au Guatemala.....	64
Figure 7 – Timeline d’enregistrement au Honduras	68
Figure 8 – Timeline d’enregistrement au Nicaragua.....	70
Figure 9 – Timeline d’enregistrement au Panamá – Procédure Classique.....	73
Figure 10 – Timeline d’enregistrement au Panamá – Fast-Track	75
Figure 11 – Timeline d’enregistrement au Salvador – Procédure Classique	79
Figure 12 – Timeline d’enregistrement au Salvador – Fast Track.....	81

Liste des Annexes

Annexe 1 – Mentions spéciales Conditionnement secondaire.....	95
Annexe 2 – Template présentation des Études de Stabilité	96
Annexe 3 - Essais physiques, chimiques et microbiologiques(35)	99
Annexe 4 – Liste des Autorités Nationales Réglementaires Strictes, selon l’OMS(76)	102

Liste des Abréviations

AMC	Amérique Centrale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANASE	Association des Nations de l'Asie du Sud-Est
ARN	Autorité Réglementaire Nationale
ARSA	Agencia de Regulatoria Sanitaria = Agence de Régulation Sanitaire
AUC	Area Under the Curve = Aire Sous la Courbe
CLV	Certificat de Libre Vente
CoA	Certificate of Analysis = Certificat d'Analyse
CPP	Certificat de Produit Pharmaceutique
CTD	Common Technical Document = Document Technique Commun
DCI	Dénomination Commune Internationale
DNFG	Dirección Nacional de Farmacia y Drogas = Direction Nationale de Pharmacie et Médicaments
DNM	Direction National des Médicaments
DRCPFA	Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos a Afines = Département de Régulation et Contrôle des Produits Pharmaceutiques et Produits Associés
EEA	European Economic Area = Zone Économique Européenne
EMA	European Medicines Agency = Agence Européenne des Médicaments
FCC	Food Chemical Codex
FDA	Food and Drug Administration = Administration Américaine chargée des Aliments et des Médicaments
FUD	Formule Unitaire de Dosification
GMP	Good Manufacturing Practices = Bonnes Pratiques de Fabrication
LN	Laboratoire Nationale
MRP	Mutual Recognition Procedure = Procédure de Reconnaissance Mutuelle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPS	Organisation Panaméricaine de la Santé = Pan American Health Organization (PAHO)

PA	Principe Actif
PAHO	Pan American Health Organization = Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS)
PANDRH	American Network for Drug Regulatory Harmonization = Réseau Panaméricain d'Harmonisation de la Réglementation Pharmaceutique
PF	Produit Fini
PGR	Plan de Gestion des Risques
PIB	Produit Intérieur Brut
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = Comité d'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance
PSUR	Periodic Safety Updates Report = Rapport Périodique Actualisé de Sécurité
PV	Pharmacovigilance
QRD	Quality Review of Documents = Révision Qualité des Documents
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RH	Relative Humidity = Humidité Relative
RMP	Risk Management Plan = Plan de Gestion des Risques
RTCA	Reglamento Técnico Centro Americano = Règlement Technique d'Amérique Centrale
UE	Union Européenne
USA	United States of America = États Unis d'Amérique

I. Introduction

Le marché des produits pharmaceutiques dans la région Amérique Centrale (AMC) a connu une croissance constante au cours des 20 dernières années(1). Il a également été dominé par des sociétés multinationales basées en Europe et aux États-Unis(2) qui se sont étendues à ces économies « émergentes ». En effet il est estimé que le marché pharmaceutique latino-américain se développera à un taux de croissance annuel composé de 10,1 % entre 2021 et 2025, bien au-dessus de marchés développés comme l'Amérique du Nord (3,1 %) et l'Europe (3,9 %)(3).

Cette tendance a également influencé le développement de la réglementation pharmaceutique locale, comme l'introduction rapide de médicaments de haute technologie dans les réseaux d'importation, d'exportation et de distribution. Il est devenu essentiel pour chaque Autorité Réglementaire Nationale (ARN) de garantir que les médicaments destinés aux patients respectent des normes spécifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité(4) adaptées à la région AMC. Avec des niveaux variables de sophistication, de ressources et d'expertise globale, chaque ARN de l'AMC tend à renforcer sa législation sanitaire.

La région offre une multitude d'opportunités à la fois pour l'industrie pharmaceutique et l'offre de soins pour les patients, où cet accès aux produits pharmaceutiques de haut standard a contribué à améliorer la qualité de vie en Amérique Latine(5). Cependant la variation des processus d'enregistrement des médicaments dans les différents pays de cette région peuvent créer des obstacles à leur enregistrement et à leur accessibilité(6).

Cette thèse propose une vue générale des processus d'enregistrement d'un médicament dans les pays de la zone Amérique Centrale, en se plaçant du point de vue d'un laboratoire pharmaceutique international. Afin de cibler l'étude, sera utilisé comme référence l'enregistrement d'un médicament de synthèse chimique, dont la délivrance est sur prescription.

Dans un premier temps, la zone Amérique Centrale sera présentée selon plusieurs critères : géographiques, historiques, sanitaires et réglementaires, permettant ainsi de visualiser la complexité et diversité de la région.

Ensuite seront décrites les réglementations communes reconnues par tous les pays d'AMC, conduites par le Règlement Technique d'Amérique Centrale (RTCA), et comment aborder ce règlement en se basant sur le Dossier Technique Commun (CTD).

Puis, seront abordées les spécificités réglementaires de chaque pays de la région lors de l'enregistrement d'un produit pharmaceutique, qui peuvent être liées aux Autorités Réglementaires Nationales (ARN), aux processus et timelines d'enregistrement ou encore liées à des requis réglementaires locaux.

Enfin, des projets d'harmonisation entre les différentes Agences Nationales se dessinent, menées par des instances nationales ou internationales. Ces initiatives seront présentées, avec leurs perspectives et leurs limites.

II. Région Amérique Centrale

1. Contexte Géographique et Démographique

Figure 1 – Carte du Continent Américain(7)



Définition Amérique Centrale – Larousse : « Partie la plus étroite de l'Amérique (traditionnellement limitée par les isthmes de Tehuantepec au Mexique et du Darién au Panamá), englobant (outre la partie méridionale du Mexique) sept États : Guatemala, Belize, Honduras, Salvador, Nicaragua, Costa Rica et Panamá » (8).

Figure 2 – Carte d'Amérique Centrale(9)



L'Amérique centrale, qui constitue le long isthme panaméricain transcontinental, relie l'Amérique du Nord, par l'isthme de Tehuantepec, à l'Amérique du Sud, par l'isthme de Panama. Du nord au sud, elle est parcourue par « la Cordillère centrale » dont les sommets peuvent dépasser les 4 000 mètres d'altitude. Une chaîne volcanique, faisant partie de la Ceinture de feu du Pacifique, longe le littoral Pacifique du nord au sud de l'isthme panaméricain, celle-ci située à l'intersection de la plaque caraïbe, de la plaque nord-américaine et de la plaque de Cocos. Cette côte pacifique plonge très rapidement, longée par la fosse mésoaméricaine dont la profondeur maximale est de 6 669 mètres.

La côte caraïbe est constituée d'une forêt tropicale, qui correspond à la prolongation septentrionale de l'Amazonie, très peu hospitalière. Mais grâce à cette forêt tropicale, l'Amérique centrale abrite 7 % de la biodiversité mondiale. La côte Pacifique est plus sèche grâce au relief qui la protège du climat caraïben, la rendant plus hospitalière, et donc abrite la majeure partie de la population d'Amérique Centrale.

La langue officielle dans tous les pays est l'espagnol, sauf au Belize où la langue officielle est l'anglais. L'anglais est courant sur les côtes où il y a beaucoup d'ascendance africaine, tandis que les indigènes continuent à parler leur langue maternelle.

Tableau 1 - Démographie Amérique Centrale(8)(10)

ETATS D'AMÉRIQUE CENTRALE		
ETATS	SUPERFICIE (En km ²)	NOMBRE D'HABITANTS (Estimation pour 2022)
Belize	23 000	398 000
Costa Rica	51 000	5 003 000
Guatemala	109 000	18 066 000
Honduras	112 000	9 181 000
Nicaragua	148 000	6 460 000
Panamá	77 000	4 160 000
Salvador	21 000	6 642 000

La majorité de la population est métis (mélange entre espagnole et indigène), représentée à travers les pays comme le Belize, le Guatemala, le Honduras, le Nicaragua, el Salvador et le Panamá. Le seul pays d'Amérique centrale où la population est principalement de couleur blanche est le Costa Rica, majoritairement descendante des colons espagnols et immigrants allemands, italiens, suisses, néerlandais, français et suédois.

La population indigène est estimée à environ 8 millions d'habitants, divisée en plus de 30 groupes indigènes. Une majorité vit au Guatemala, les autres tribus indigènes sont des minorités réparties sur toute la région.

Il y a de grandes communautés d'ascendance africaine au Belize, au Panama et certaines minorités au Costa Rica et au Nicaragua.

2. Contexte Historique

La région d'Amérique centrale est marquée par son héritage Maya d'une part, et par son passé colonial d'autre part. La région était contrôlée à l'époque coloniale par l'Empire Espagnol, avec comme objectif principal l'exploitation des réserves d'or et d'argent. La Capitainerie générale du Guatemala recouvrait les régions aujourd'hui occupées par le Guatemala, le Belize, le Honduras, le Salvador, le Nicaragua et le Costa Rica. Ces états sont devenus indépendants dans les années 1830, sauf pour le Belize sous occupation Anglaise jusqu'en 1981. Le Panama est rattaché à

l'histoire de la Colombie, et faisait partie de la Grande Colombie, jusqu'à la leur séparation impulsée par les Américains en 1903.

L'exploitation des richesses foncières ou agricoles par les puissances coloniales, marquera l'évolution de la Région. La monarchie espagnole, épuisant rapidement les ressources minières en or et argent, réorienta les exploitations vers le domaine agricole. De nombreuses communautés autochtones se retrouvent forcées de se déplacer pour répondre aux besoins de main d'œuvre, depuis les régions montagneuses vers les plaines littorales, et se met en place un système d'asservissement économique basé sur l'endettement des paysans travailleurs.

Malgré les indépendances, la concentration des ressources agricoles et foncières restera aux mains des grands propriétaires, de l'oligarchie. Au XIXe siècle, le Costa Rica, le Guatemala et le Salvador développent la culture du café pour en faire leur premier produit d'exportation. La culture de la banane aura un essor fulgurant dans la première moitié du XXe siècle, illustrée par l'implantation des grandes compagnies bananières nord-américaines telle que United Fruit Company.

La thématique agraire est au centre de l'histoire de l'Amérique Centrale, et les grandes instabilités politiques y trouvent leurs origines. Les États-Unis instaurent un contrôle de la Région, notamment au travers du Canal du Panamá et sa mise sous tutelle de son ouverture en 1914 jusqu'en 1999, leur assurant une mainmise sur le transit des marchandises à travers l'isthme centraméricain.

Les États-Unis favorisent des coups d'État ou déploient directement leur armée dès lors que des gouvernements locaux montrent des intentions réformistes, poussés par leurs intérêts économiques. L'armée américaine occupera Le Nicaragua de 1912 à 1933. Au Guatemala, le président guatémaltèque Jacobo Árbenz est renversé en 1954 par des soldats et des mercenaires appuyés par des agences Américaines après avoir voulu redistribuer aux paysans des terres appartenant à de puissants exploitants, en particulier la United Fruit Company. En 1962, le président hondurien Ramón Villeda Morales est victime d'un coup d'État après avoir tenté de

lancer une réforme agraire qui aurait contrarié les intérêts des grands propriétaires et des compagnies étrangères.(11)

3. Contexte Sanitaire

Les pays d'Amérique Centrale ont affiché une croissance économique, accompagnée d'une légère réduction de la pauvreté. Les dépenses publiques sociales, tant en pourcentage du produit intérieur brut (PIB) que par habitant, ont augmenté, et la majorité des pays ont connu une diminution de la concentration des richesses et des disparités. Néanmoins, l'accès inéquitable aux services, la répartition médiocre et insuffisante des dépenses publiques de santé persistent. Alors que les dépenses nationales moyennes de santé en pourcentage du PIB (7,3 %) en Amérique sont les plus élevées des régions en développement, elles sont bien inférieures à la moyenne mondiale de 8,5 %. En outre, cette moyenne masque la forte concentration des dépenses de santé dans les pays les plus industrialisés et à revenu élevé, avec un degré élevé d'inégalité conséquent dans l'accès aux services de santé(12).

Le ratio des dépenses aux indicateurs de santé est souvent utilisé pour décrire l'efficacité de l'utilisation des ressources. Pour les pays de la Région, ce ratio suggère qu'il existe une large marge d'amélioration. Les expériences des pays montrent que la couverture universelle et la mise en commun des fonds sont la meilleure option pour assurer une protection financière contre les maladies catastrophiques.

Plusieurs pays ont récemment réorganisé leurs cadres juridiques et adopté des politiques conçues pour restructurer les systèmes et les services sur la base de l'exercice du droit à la santé - des politiques qui mettent l'accent sur l'inclusion et les prestations complètes, les soins compatissants, la participation active des citoyens à la santé, la reconnaissance de la santé nationale, l'intendance des autorités, la reconnaissance des soins de santé primaires comme principe directeur et l'expansion de la protection sociale en matière de santé. Dans la plupart des pays, cependant, la protection sociale en matière de santé reste un défi, tout comme l'urgente nécessité de trouver des

solutions aux problèmes de financement insuffisant et de faible couverture réelle, qui contribuent tous deux à l'inégalité d'accès et à l'inefficacité des soins et des services de santé.

L'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) constate au travers de sa stratégie pour l'accès universel à la santé et la couverture sanitaire universelle, que les récentes améliorations de la santé dans l'ensemble de la Région sont dues en partie aux progrès du développement économique et du développement social des pays, à la consolidation des processus démocratiques, au renforcement des systèmes de santé et l'engagement politique des pays à répondre aux besoins sanitaires de leur population.

4. Contexte Réglementaire

Contrairement aux pays de l'Union Européenne (UE) ou de l'Association des nations de l'Asie du Sud-Est (ANASE), les processus d'enregistrement des médicaments en AMC ne sont pas harmonisés. D'importants efforts d'harmonisation sont en cours depuis une quinzaine d'années, principalement à l'initiative de l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) via le Réseau panaméricain d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique (PANDRH). Le PANDRH a périodiquement généré des recommandations sur un certain nombre de sujets clés (y compris la pharmacovigilance et les pharmacopées) afin de renforcer les Autorités Réglementaires Nationales (ARN) et l'harmonisation réglementaire régionale.

Cependant, dans la pratique, chaque pays a ses propres exigences réglementaires. Il n'existe pas de structure commune telle que le Common Technical Dossier (CTD) et chaque demande d'AMM doit être planifiée et exécutée conformément aux exigences de l'ARN de chaque pays, ce qui pose des défis pour l'enregistrement homogène d'un même médicament dans la région.

La demande de produits pharmaceutiques dans les marchés émergents est amenée à augmenter en raison de l'amélioration des systèmes de santé et de l'augmentation des revenus disponibles de la population. (14). Ce fait posera de nouveaux défis aux autorités de régulation, tant sur la complexité que sur le volume des produits à réguler, dans un contexte financier avec des budgets stagnants ou en baisse. Les autorités de régulation devront adopter une plus grande efficacité et

faire face aux défis posés par les politiques industrielles qui favoriseront sûrement une plus grande production locale de produits, des médicaments génériques aux produits biosimilaires. (15).

III. Principes et Règlements communs aux pays de la zone AMC

1. Principes généraux

La réglementation du médicament est régie par chaque Autorité Réglementaire Nationale (ARN) dans chaque pays de la région. Le cadre réglementaire se base principalement sur le Règlement Technique d'Amérique Centrale, reconnu par tous les pays, sauf le Belize. Pour cette raison, le Belize ne figure pas dans le scope des pays d'AMC dans les stratégies d'enregistrement des médicaments, mais se rapproche des stratégies des pays des Caraïbes.

L'accès au médicament par les patients est précédé par une procédure d'enregistrement qui mène à une autorisation de mise du le marché (AMM). Celle-ci est obtenue pour 5 ans, et renouvelable via une procédure dédiée au renouvellement des registres sanitaires. Les AMM sont indépendantes de chaque pays et sont indispensables à leur commercialisation nationale.

Les pays de la zone AMC étant hispanophones, la totalité des dossiers d'enregistrements doit être présentée en espagnol, ou accompagnée d'une traduction en espagnol.

2. RTCA : Règlement Technique d'Amérique Centrale

2.1. Présentation du Règlement Technique d'Amérique Centrale (RTCA)

Le règlement Technique d'Amérique Centrale ou RTCA, est un règlement élaboré par les organismes de réglementation des États membres qui composent la région d'Amérique centrale : le Costa Rica, le Guatemala, le Honduras, le Salvador, le Nicaragua et très récemment le Panamá.

Les États membres de ce comité sont les organes chargés de mener à bien l'étude ou l'adoption des réglementations techniques. Ils sont composés de représentants du gouvernement, d'organisations de protection des consommateurs, d'universitaires et du secteur privé.

Ce règlement encadre exclusivement les médicaments à usage humain de synthèse chimique, délivrés sur prescription.

2.2. Catégories du RTCA pour les Produits Pharmaceutiques

Ce document a été approuvé en tant que règlement technique d'Amérique centrale RTCA 11.03.64:19 PRODUITS PHARMACEUTIQUES. MEDICAMENTS NATURELS A USAGE HUMAIN. REGISTRE SANITAIRE(16), dont la première version a été mise en application le 12 décembre 2013 (17). Ce règlement établit les conditions et les exigences dans lesquelles l'enregistrement sanitaire des médicaments de synthèse chimique à usage humain sera accordé pour leur commercialisation.

Malgré le fait que ce règlement ait été établi par les différents pays signataires, son application n'est pas homogène. La lecture et l'interprétation de ce règlement varie d'un pays à un autre, et dans un même pays, peut varier d'un évaluateur à un autre. La veille réglementaire est donc un élément indispensable à la gestion des projets d'enregistrement.

Le RTCA dédié aux produits de santé et à leur enregistrement s'articule en plusieurs volumes. Nous pouvons identifier un volume principal « RTCA 11.03.59 : 18 - Produit pharmaceutique - Médicament à usage humain - Registre Sanitaire » détaillant les principaux requis pour l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ensuite s'annexent des volumes sur des thématiques plus spécifiques : Validation des méthodes analytique ; Étiquetage ; Études de stabilité ; Qualité ; GMP.

L'obtention du registre sanitaire d'un médicament est indépendante de chaque pays. Même si les pays appliquent le même règlement, le registre sanitaire est individuel à chaque pays.

Le RTCA se présente en plusieurs volumes :

- RTCA 11.03.59 : 18 Produit pharmaceutique - Médicament à usage humain - Registre Sanitaire
- RTCA 11.03.39: 06 Produit pharmaceutique – Règlement pour la validation des méthodes analytiques pour l'évaluation de la qualité des médicaments
- RTCA 11.01.02:04 Produit Pharmaceutique – Étiquetage
- RTCA 11.01.04:10 Produit Pharmaceutique – Études de stabilité
- RTCA11.03.47:07 Produit Pharmaceutique – Vérification de la qualité

- RTCA 11.03.42:07 Produit Pharmaceutique – Bonnes Pratiques de Fabrication de l'Industrie Pharmaceutique (*ce volume ne sera pas détaillé étant donné qu'il encadre les bonnes pratiques de fabrication des médicaments*).

2.2.1. RTCA 11.03.59 : 11 Produit pharmaceutique - Médicament à usage humain - Registre Sanitaire

Ce volume a pour but d'établir les conditions et requis pour l'obtention d'un registre sanitaire, d'un renouvellement d'un registre sanitaire ou encore pour des modifications post-enregistrement, de médicament à usage humain. L'obtention du registre sanitaire par l'Autorité Réglementaire Nationale (ARN) est un requis préalable à l'importation, la distribution, la commercialisation, la prescription et la promotion de tout médicament.

Le RTCA reconnaît des textes réglementaires de référence, sur lesquelles peuvent se baser les documents soumis à évaluation. Ces textes réglementaires sont les suivants :

Vérification de la qualité :

- Pharmacopée Allemande
- Pharmacopée Argentine
- Pharmacopée Britannique
- Pharmacopée des États-Unis et Formulaire National des États-Unis
- Pharmacopée Espagnole
- Pharmacopée Européenne
- Pharmacopée Française
- Pharmacopée Helvétique
- Pharmacopée Internationale
- Pharmacopée Japonaise
- Pharmacopée Mexicaine
- Pharmacopée Chinoise
- FCC Food Chemical Codex

Évaluation Pharmacologique :

Littérature utilisée pour l'évaluation de la Monographie (Résumé des Caractéristiques du Produit)

- Drug Information for the Health Care Professionals (USPDI)
- Micromedex
- Drug Information (AHFS)
- Martindale. The Extra Pharmacopoeia
- Normes Pharmacologiques d'Amérique Centrale et de République Dominicaine
- Livres de pharmacologie avec fondements scientifiques
- Articles complets de revues scientifiques, avec fondements scientifiques

Requis pour registre sanitaire :

Le RTCA 11.03.59 apporte une vision générale des requis nécessaires à la soumission du dossier d'enregistrement. D'autres volumes du RTCA se focalisent sur des parties du dossiers nécessitant plus de détails, tel que les études de stabilité (RTCA 11.01.04:10), la validation des méthodes analytiques (RTCA 11.03.39), et d'autres volumes qui seront énoncés par la suite.

Les grandes autorités de régulation du médicament, Européenne, USA ou encore Japon, requièrent la présentation des dossiers d'enregistrement en suivant le modèle CTD : Commun Technical Dossier. Ce modèle est un format de présentation des dossiers d'AMM créé par le Conseil International d'Harmonisation (ICH), qui comme son nom l'indique, a pour but d'harmoniser les exigences techniques pour les produits pharmaceutiques, dans le but d'assurer la sécurité l'efficacité et la qualité des médicaments(18).

En suivant le modèle CTD (voir Figure 3), le dossier d'enregistrement s'articule de la manière suivante :

Module 1 : Ce module ne fait pas partie intégrante du CTD à proprement parlé, puisque qu'il est propre à chaque pays ou zone.

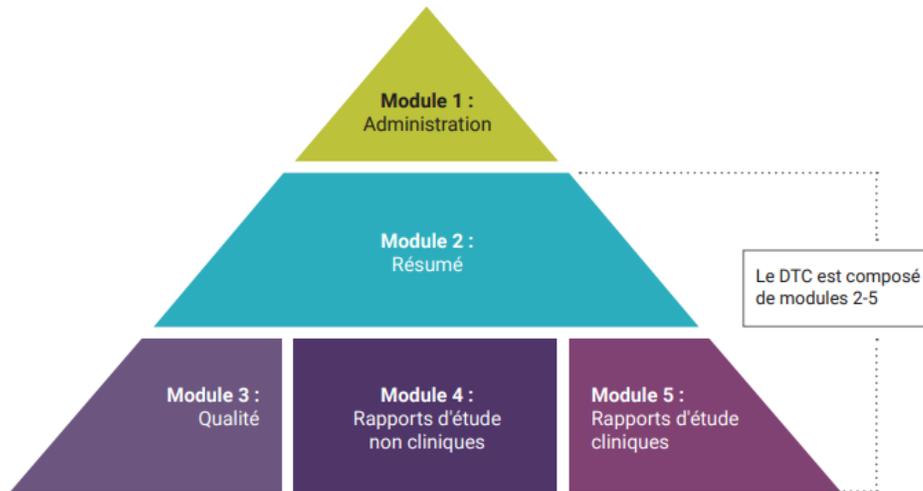
Module 2 : Ce module regroupe les résumés des Modules 3, 4 et 5.

Module 3 : Le module 3 rassemble les données de qualité du principe actif (PA) et du produit fini (PF). Ces données peuvent également se présenter sous le nom de document technique.

Module 4 : Il s'agit des éléments Non-Cliniques et des rapports d'études correspondants.

Module 5 : Il s'agit des éléments Cliniques et des rapports d'études correspondants.

Figure 3 – CTD Pyramide(19)



En Amérique Centrale, ce CTD complet n'est pas requis. Dans la pratique, la majorité des données pharmaceutiques sont étudiées, rédigées et organisées par les laboratoires pharmaceutiques selon cette guideline. Il est donc plus facile de se repérer en suivant ce modèle et en l'adaptant aux requis locaux.

a. Module 1 :

Tableau 2 - Requis – Documentations Légales

Requis – Documentations Légales
Formulaire Local
Pouvoir de représentation légale et technique
Certification de Produit Pharmaceutique (CPP) ou Certificat de Libre Vente (CLV)
Certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication - GMP
Contrat de Fabrication

- Formulaire Local :

Chaque pays d'AMC possède son propre formulaire, détaillant les différents éléments soumis dans le dossier d'enregistrement. Il peut être accompagné d'une lettre de présentation.

- Pouvoir de représentation légale et technique :

Il s'agit du Pouvoir qui certifie la représentation légale et technique accordée par le titulaire à la ou aux personnes physiques ou morales, selon la législation de chaque pays. Dans certains pays, le représentant légal est chargé de déposer le dossier d'enregistrement à l'Autorité Réglementaire Nationale (ARN). Ce document doit être légalisé et apostillé.

- Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) ou Certificat de Libre Vente (CLV):

Le CPP permet aux autorités sanitaires du pays d'importation de recueillir dans un même document des informations précisant le statut du médicament dans le pays exportateur ainsi que celui de l'établissement pharmaceutique fabricant en matière d'inspection périodique et de conformité aux bonnes pratiques de fabrication (GMP)(20).

Le CPP de type OMS est en règle générale délivré par l'Autorité de régulation du pays ou de la région de l'exportateur et donc du fabricant. L'OMS détaille d'autres alternatives à la provenance du CPP, bien qu'il soit supposé que le pays de certification soit également le pays où a lieu la fabrication du produit fini, il est possible d'émettre des CPP par d'autres autorités qui peuvent fournir une assurance indépendante du statut de conformité aux GMP. Cette ouverture à l'émission de CPP découle de la complexité des itinéraires de fabrication et d'approvisionnement actuellement employés par les entreprises opérant à l'échelle internationale(21).

Les CPP de type OMS peuvent donc être émis par les autorités du :

- Pays de fabrication du produit fini ;
- Pays du conditionnement secondaire ;
- Pays de libération ;
- Pays du siège principal du titulaire.

En AMC, lors de la soumission du dossier d'enregistrement, ce certificat doit être présenté en original, légalisé et apostillé. De plus, le CPP doit attester que le produit fini soit bien commercialisé dans le pays certificateur. Dans le cas contraire, l'ARN en charge de l'évaluation peut rejeter le dossier.

Si ce format de certificat n'est pas délivré, il est possible de présenter un Certificat de Libre Vente (CLV) délivré par le pays ou la région d'origine ou de provenance du produit fini.

- Certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP) :

Les GMP (Good Manufacturing Practice en anglais) sont un système permettant de garantir la conformité aux normes de qualité en termes de fabrication et de contrôle des produits finis. Ils couvrent tous les aspects de la production, des matières premières, des locaux et des équipements à la formation et à l'hygiène du personnel. Des procédures écrites détaillées sont essentielles pour chaque processus qui pourrait affecter la qualité du produit fini. Ce certificat GMP est délivré par les autorités compétentes suite à leurs inspections périodiques vérifiant le respect des normes(22).

Le certificat GMP a une durée maximale de 3 ans, et peut être renouvelé seulement suite à une inspection conforme effectuée par les autorités compétentes. Une extension de validité peut être autorisée pour une durée limitée dans des cas exceptionnels, comme ce fût le cas lors de la pandémie du Covid-19(23). Ces documents sont accessibles publiquement sur les plateformes officielles, comme la plateforme EudraGMPD où sont publiés les certificats GMP reconnus par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et pas les ARN de la Zone Économique Européenne (EEA)(24).

Pour la présentation du dossier d'enregistrement, il est nécessaire de soumettre le certificat GMP du site fabricant de produit fini. Malgré le fait que ces certificats soient disponibles sur les plateformes officielles des autorités compétente, les autorités d'AMC requièrent la copie du certificat légalisée et apostillée.

Il est possible d'être exempté de présenter un certificat GMP, dès lors que le CPP décrit le site fabricant du produit fini, que celui-ci soit conforme aux GMP et que des inspections périodiques y soient réalisées.

- Contrat de Fabrication :

Lorsque la fabrication est opérée par un tiers, une copie légalisée du contrat de fabrication doit être présentée.

b. Module 3 :

Dans cette partie dédiée aux données de qualité, seules les données techniques du Produit Fini (PF) sont requises dans les pays d'AMC. Il est important de préciser que le RTCA ne sollicite pas la présentation de données techniques relatives aux substances actives.

Tableau 3 - Requis - Documentations Techniques

Requis - Documentations Techniques
Formule Unitaire Détaillée du Produit Fini.
Spécifications du Produit Fini
Méthodes Analytiques du Produit Fini
Validation des Méthodes Analytiques du Produit Fini
Études de stabilité du Produit Fini

- Formule Unitaire Détaillée (FUD)

La Formule complète quantitative et qualitative du produit fini, ou FUD doit être présentée pour une dose unitaire, et signée par le professionnel responsable du laboratoire fabricant ou titulaire du produit.

Cette formule doit déclarer ce qui suit :

- Tous les composants du médicament, avec leur dénomination commune internationale (DCI) ou générique
- Les unités doivent être données selon le Système International de Mesures.

- Dans le cas de substances actives sous forme de sels, esters ou autre, la quantité équivalente de la molécule à laquelle se réfère la dose thérapeutique doit être déclarée.
- Composition du système de libération pour les produits à libération modifiée.
- Composition qualitative des gélules vides.
- Composition des encres pour gélules et comprimés.
- Solvants organiques de classe 2 ou 3 utilisés dans le processus de fabrication. L'enregistrement de médicaments utilisant des solvants organiques de classe 1 ne sera pas autorisé.
- Les excès de principes actifs utilisés dans la fabrication.

Le RTCA indique que la FUD complète pourra être envisagée dans le CPP de type OMS, ce qui dispensera de la présenter individuellement(25). Dans la pratique, seule l'autorité du Costa Rica exempte la présentation de la Formule si celle-ci est détaillée et complète dans le CPP de type OMS. Les autres pays de la zone AMC requièrent la présentation de cette formule signée par le professionnel responsable du laboratoire fabricant ou titulaire du produit (la légalisation/apostille n'est pas requise).

- Spécifications du Produit Fini

Le Volume RTCA 11.03.59 renvoie au Volume dédié à la vérification des données de qualité, le Volume RTCA11.03.47:07 (voir section 2.2.5). Il s'agit de présenter les spécifications organoleptiques, physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques du produit fini.

Les spécifications détaillent les critères d'acceptation permettant l'identification et attestant la conformité d'un médicament, grâce aux méthodes analytiques.

- Méthodes Analytiques et Validation des Méthodes Analytiques du Produit Fini

Le Volume RTCA 11.03.59 renvoie au Volume dédié à la vérification des données de qualité, le Volume RTCA 11.03.47:07 (voir section 2.2.5).

Les méthodes analytiques correspondent aux tests réalisés permettant la vérification de la conformité d'un médicament. Il s'agit d'un facteur clé assurant la teneur en principe actif relatif aux spécificités établies, et la validation de la sécurité et qualité du produit.

- Études de Stabilité du Produit Fini

Le Volume RTCA 11.03.59 renvoie au Volume dédié à la description des études de stabilité, le Volume RTCA 11.01.04:10 (voir section 2.2.4). Les études de stabilité sont réalisées afin de déterminer la durée de conservation du médicament dans son conditionnement primaire et dans des conditions de stockage spécifiées.

c. Module 4 et Module 5 :

Le Module 4 et 5 du CTD se réfèrent respectivement aux études Non Cliniques et Clinique. Pour le cas de la zone AMC, le RTCA sollicite la présentation des données Cliniques des Études de Sécurité et d'Innocuité.

Tableau 4 - Requis - Documentations Cliniques

Requis - Documentations Cliniques
--

Études de Sécurité et d'Innocuité
--

- Études de Sécurité et d'Innocuité

Les études cliniques sont des essais réalisés afin d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la sécurité du médicament, chez des volontaires sains ou des malades.

Tous les rapports d'études cliniques doivent avoir été établis dans une période n'excédant pas 10 ans ou présenter leur justification si elle est supérieure à cette période. Les rapports doivent faire référence au même médicament qui est présenté pour son enregistrement, dans les cas suivants :

- Pour les médicaments dont l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été documentées dans la littérature officielle, ils doivent soumettre les:
 - Rapports concluants des résultats des études précliniques.
 - Rapports concluants des résultats des études cliniques de phases I, II et III.
- Dans le cas de médicaments avec des entités chimiques déjà enregistrées dont la substance active correspond à de nouveaux polymorphes, isomères et ceux dérivés avec des parties liées à l'entité chimique qui la constitue comme Ester, éther, sel (y compris un sel avec des liaisons hydrogène ou de coordination), ou autre dérivé non covalent, tels que des complexes, entre autres, et ne sont pas décrites dans la littérature officielle, doivent soumettre rapports concluants des résultats des études cliniques de phases I, II et III.
- Pour les médicaments contenant des principes actifs déjà enregistrés mais qui présentent une ou des:
 - Nouvelles associations fixes de principes actifs : Rapports concluants sur les résultats des études cliniques de phases I, II et III.
 - Nouvelle forme pharmaceutique avec une voie d'administration déjà enregistrée: Rapports concluants des résultats des études cliniques de biodisponibilité.
 - Nouvelle forme pharmaceutique avec une nouvelle voie d'administration : Rapports concluants sur les résultats des études cliniques de phases I, II et III.
 - Nouvelle forme pharmaceutique avec une nouvelle forme de libération : Rapports concluants des résultats des études cliniques de phase I, II et III.
 - Nouvelles concentrations de SAs déjà enregistrées : Rapports concluants des résultats des études cliniques de phase II et III.
 - Nouvelle forme de libération avec la même voie d'administration d'un médicament déjà enregistré : Rapports concluants des résultats des études de biodisponibilité. À noter que les études de bioéquivalence sont des études de pharmacocinétique ne relevant pas des études cliniques.
 - Nouvelles voies d'administration avec une forme pharmaceutique déjà enregistrée : Rapports concluants sur les résultats des études cliniques de phases II et III.

- Nouvelles concentrations de SAs déjà enregistrées avec la même voie d'administration, la même forme pharmaceutique et le même dosage : études cliniques de phase III et études de biodisponibilité.

Une demande d'enregistrement pour laquelle des informations sur la sécurité et l'efficacité ne sont pas fournies, est considérée par l'Autorité Réglementaire Nationale (ARN) comme une demande d'enregistrement d'un produit pharmaceutique multi-origine. L'Autorité ne peut accorder une AMM à un produit pharmaceutique multi-origine que dans les cas suivants :

- Produit pharmaceutique pour lequel des données sur la sécurité et l'efficacité ont été préalablement soumises à l'Autorité de Régulation et pour lequel une AMM a été accordée.
- Produit pharmaceutique remplissant les conditions suivantes :
 - Non protégé par des brevets ou des données de test ;
 - Contenant une entité chimique présente dans la formulation d'un produit qui a déjà obtenu une AMM.
 - Que la SA ait plus de cinq ans de commercialisation sur n'importe quel marché et
 - Qu'il existe des informations internationalement reconnues qui garantissent la sécurité et l'efficacité devant l'Autorité de Régulation.

d. Échantillons et Caractéristiques du Produit :

Tableau 5 - Requis – Échantillons, RCP, Notice et conditionnement

Requis - RCP, Notice et conditionnement
Échantillons de la Substance Active
Échantillons de Produit Fini
Résumé des Caractéristiques du Produit
Notice Patient
Artworks conditionnement primaire
Artworks conditionnement secondaire

Au cours de l'évaluation du dossier administratif et technique du nouveau produit à enregistrer, les autorités compétentes de la zone AMC coordonnent également les analyses de la substance active et du produit fini. Ces analyses sont basées sur les éléments analytiques présentés dans le dossier technique : Spécifications ; Méthodes Analytiques ; Validation des Méthodes Analytiques.

Ce sont les Laboratoires Nationaux dépendants de chaque ARN qui réaliseront ces analyses. En fonction des pays et /ou des procédures d'enregistrement, elles peuvent se dérouler en parallèle de l'évaluation du dossier administratif et technique, ou elles peuvent être effectuées après approbation du registre sanitaire (voir section *IV* cas par cas).

Deux types d'analyses sont réalisées :

- Contrôle de la substance active
 - Contrôle du produit fini
-
- Échantillon de la Substance Active

Les échantillons de substance active correspondent aux standards utilisés comme témoins lors des analyses de contrôle du produit fini, selon des critères qualitatifs et quantitatifs.

Bien que le RTCA énonce l'analyse de la substance active (SA), celle-ci n'est pas effectuée de manière harmonisée dans les pays de la zone :

- Certains pays ne les sollicitent pas (exemple du Honduras)
- Certains pays les sollicitent en fonction de la procédure (exemple du Guatemala, du Panama et du Salvador)
 - En procédure classique : les échantillons sont requis dès le dépôt du dossier et ils seront analysés en parallèle de l'évaluation du dossier.
 - En Fast-Track (ou procédure abrégée) : les échantillons seront présentés après l'obtention du registre sanitaire et seront analysés au même moment que sera analysé le Produit Fini (PF) lors de la première importation de présentation commerciale dans le pays. On parle d'Analyse Post-Registre ou d'Analyse de Première Importation.
- Et enfin certains pays les sollicitent systématiquement, quelle que soit la procédure (exemple du Nicaragua et du Costa Rica).

- Ils seront demandés lors de la présentation du dossier et lors de l'Analyse de Première Importation au Nicaragua
- Ils sont requis uniquement lors de l'Analyse Post- Registre au Costa Rica.

Les cas de chaque pays seront détaillés dans la section *IV. Spécificités de chaque pays de la zone AMC*.

Les échantillons de substance active doivent être accompagnés d'un certificat d'analyse (CoA) attestant la qualité en principes actifs et produits de dégradation (tels qu'ils sont indiqués dans les méthodes analytiques). Pour les analyses, 1g de chaque principe actif est requis.

- Échantillons du Produit Fini

De même que les échantillons de substance active, le RTCA énonce la nécessité de présenter les échantillons de Produit Fini (PF) mais leur présentation dépend du cas par cas :

- Certains pays ne les sollicitent pas (exemple du Honduras)
- Certains pays les sollicitent en fonction de la procédure (exemple du Guatemala, du Panama et du Salvador)
 - En procédure classique : les échantillons de PF sont requis dès le dépôt du dossier et ils seront analysés en parallèle de l'évaluation du dossier.
 - En Fast-Track (ou procédure abrégée) : les échantillons seront présentés après l'obtention du registre sanitaire et seront analysés lors de l'Analyse Post-Registre.
- Et enfin certains pays les sollicitent systématiquement, quelle que soit la procédure (exemple du Nicaragua et du Costa Rica)
 - Ils seront demandés lors de la présentation du dossier et lors de l'Analyse Post-Registre au Nicaragua
 - Ils sont requis uniquement lors de l'Analyse Post- Registre au Costa Rica.

La quantité d'échantillons de PF à présenter aux autorités dépend de chaque pays et plus précisément de chaque procédure au sein de chaque pays (voir section *IV. Spécificités de chaque pays de la zone AMC*).

Les échantillons sont toujours accompagnés du Certificat d'Analyse (CoA). Celui-ci doit détailler :

- La date de libération et d'expiration du lot (ou de re-test)
- La date d'analyse du lot
- Les spécifications de libérations de lot avec les critères d'acceptation et les résultats du lot.

Lors de l'approbation du médicament dans les pays de la zone, celui-ci se voit attribué un numéro de registre sanitaire. Ce numéro devra être inscrit sur le conditionnement secondaire pour chaque pays où le médicament sera commercialisé.

- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) regroupe les informations de sécurité du médicament, à destination des professionnels de santé(26).

Toutes les monographies doivent correspondre à la forme pharmaceutique du médicament à enregistrer, cependant, elles peuvent inclure d'autres présentations ou concentrations tant que celle en cours d'enregistrement est incluse.

Le RCP doit contenir les informations suivantes :

- Dénomination commune internationale (DCI) ou générique et concentration du médicament.
- Forme pharmaceutique.
- Structure, nom chimique du principe actif ou, à défaut, joindre la fiche technique qui déclare cette information.
- Pharmacologie clinique.
- Indications.
- Contre-indications.
- Précautions et avertissements.
- Interactions.
- Effets indésirables.
- Posologie et administration.

- Recommandation en cas de surdosage selon le profil toxicologique.
- Abus et dépendance.
- Date de révision de la monographie.
- Références bibliographiques complètes.
- Classe thérapeutique selon la Classification Anatomique Thérapeutique (ATC).

Les RCPs respectant les guidelines de l'EMA, Annexe I du QRD template (27), sont acceptés. A ce modèle de référence, doivent être ajoutées la monographie chimique et les références bibliographiques. Cette section additionnelle du RCP doit contenir :

- La description chimique de chaque principe actif :
 - Dénomination internationale
 - Structure moléculaire
 - Formule brute
 - Poids moléculaire
 - Nom chimique (IUPAC)(28)
 - Code ATC
 - Références bibliographiques des précédentes données. Le site PubChem est une référence reconnue par les autorités(29).
- Référence bibliographique (lien internet) du même RCP présenté, approuvé par une autorité de référence :
 - La liste des autorités de référence dépend de chaque pays.
 - Le RCP de référence doit avoir la même date de révision que celui présenté auprès des autorités locales

- Notice Patient

La notice Patient recueille les informations de sécurité du médicament destinées au Patient(26). Elle se trouve dans la boîte du médicament.

Le Volume RTCA 11.03.59 renvoie au Volume RTCA 11.01.02:04 Produit Pharmaceutique – Étiquetage quant à la présentation de la Notice Patient (voir section 2.2.3). Le modèle européen de l'Annexe III du QRD template (27) est accepté.

- Artworks conditionnement primaire et secondaire

Les Artworks correspondent aux ébauches en 2D du conditionnement primaire et du conditionnement secondaire. Le Volume RTCA 11.03.59 renvoie au Volume RTCA 11.01.02:04 Produit Pharmaceutique – Étiquetage quant aux requis sollicités pour ces ébauches (voir section 2.2.3).

2.2.2. RTCA 11.03.39: 06 Produit pharmaceutique – Règlement pour la validation des méthodes analytiques pour l'évaluation de la qualité des médicaments

Ce volume du règlement technique a pour objet d'établir les lignes directrices pour la validation des méthodes analytiques physico-chimiques et microbiologiques utilisées lors du contrôle qualité des médicaments. Il détaille en 5 catégories les procédures analytiques chimiques, physiques et microbiologiques suivantes qui doivent être validées :

- Catégorie I : Les tests quantitatifs de la teneur en principe(s) actif(s), constituent des procédures chimiques ou microbiologiques qui mesurent les éléments présents dans un échantillon donné.
- Catégorie II : Les tests pour déterminer la teneur en impuretés ou valeurs limites pour le contrôle des impuretés. Il peut s'agir de tests quantitatifs ou de tests qualitatifs pour déterminer si l'impureté est présente dans l'échantillon au-dessus ou en dessous d'une

valeur limite spécifiée. L'un ou l'autre est destiné à refléter avec précision les caractéristiques de pureté de l'échantillon.

- Catégorie III : Tests de performances physico-chimiques. Ils constituent des procédures de tests qui mesurent les caractéristiques de la performance des médicaments, par exemple, le test de dissolution.
- Catégorie IV : épreuves d'identification. Tests effectués pour garantir l'identité d'un élément dans un échantillon. Cela se fait normalement en comparant une propriété de l'échantillon à celle d'un étalon de référence, par exemple les spectres, le comportement chromatographique, la réactivité chimique et les tests microcristallins.
- Catégorie V : Tests microbiologiques : Tests effectués pour garantir la qualité microbienne du médicament.

Les paramètres étudiés pour chaque catégorie de test sont détaillés dans le *Tableau 6* et le *Tableau 7* :

Tableau 6 - Paramètres des procédures analytiques physico-chimiques et microbiologiques(30).

Catégories des tests Paramètres étudiés	Catégorie I	Catégorie II		Catégorie III	Catégorie IV
	Substance(s) active(s)	Test des limites quantitatives	Test des limites qualitatives	Test physico-chimique	Identification
Exactitude	Oui	Oui	*	*	Non
Précision	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Spécification	Oui	Oui	Oui	*	Oui
Limite de détection	Non	Non	Oui	*	Non
Limite de quantification	Non	Oui	Non	*	Non
Linéarité	Oui	Oui	Non	*	Non
Intervalle	Oui	Oui	*	*	Non

* Peut être requis selon la nature du test.

Tableau 7 - Paramètres étudiés pour les tests microbiologiques(30)

Paramètres étudiés	Catégorie V : Microbiologie		
	Limites microbiologiques et détection des microorganismes pathologiques	Stérilité	Efficacité antimicrobienne
Efficacité du milieu de culture (taux de croissance)	Oui	Oui	Oui
Efficacité de la méthode de neutralisation des conservateurs	Oui	Oui	Oui

Pour l'évaluation de la validation des méthodes analytiques par l'autorité de réglementation, le rapport d'étude de validation doit contenir la documentation suivante :

- Description détaillée de la procédure analytique.
- Description des paramètres de performance évalués selon le Tableau 6 et le Tableau 7.
- Évaluation et calculs statistiques de la vérification des paramètres de performance.
- Synthèse des résultats instrumentaux obtenus (Aire sous la courbe (AUC) ou absorbances).
- Résumé des résultats de la validation en espagnol ou dûment traduit.
- Les conclusions doivent être rédigées en espagnol ou dûment traduites.

Les références internationales suivantes sont reconnues et peuvent être citées dans la validation des méthodes analytiques :

- Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology ICH Q2 (R1) Step 4
- Validation des méthodes officinales. Chapitre général <1225> <1227> US Pharmacopeia 29, United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville.
- ISO/CEI 17025:2005 Exigences générales relatives à la compétence des laboratoires d'essais et d'étalonnage.
- Glossary of Medicines, Development, Evaluation and Use. Organisation panaméricaine de la santé.- Washington D.C. : PAHO (OPS).

2.2.3. RTCA 11.01.02:04 Produit Pharmaceutique – Étiquetage

Ce règlement a pour objectif d'établir les exigences minimales auxquelles doit satisfaire l'étiquetage des produits pharmaceutiques à usage humain, tant pour les produits provenant des pays d'Amérique centrale que des pays étrangers.

a. Étiquetage des conditionnements primaires et secondaires

Tableau 8- Mentions obligatoires pour conditionnement primaire(31)

<u>Requis conditionnement primaire</u>	Comprimés, capsules, gélules, suppositoires, ovules, patches et autres formes similaires	Solutions, Sirops, Suspensions, Émulsions, Lotions, Poudres pour suspensions, Solutions injectables, Ampoules, Seringues préremplies, Solution parentérales et autres formes similaires.	Pommades, crèmes, gels, gelées, pâtes et autres formes similaires
DNI	X	X	X
Nom complet du/des principe(s) actif(s) en dénomination commune et la concentration	X	X	X
Nom ou logo reconnaissable du laboratoire titulaire et pays	X	X	X
Numéro de lot	X	X	X
Date d'expiration	X	X	X
Contenu en unité de dose, volume ou masse	X	X	X
Composition du produit par unité de dose indiquant la concentration en principes actifs*		X	X
Forme Pharmaceutique*	X	X	X
Voie d'administration*	X	X	X
Numéro de Registre Sanitaire*	X	X	X
Modalité de vente*		X	X
Durée de conservation*		X	X
Temps de conservation après ouverture* si applicable		X	

*Si absence de conditionnement secondaire

Tableau 9 - Mentions obligatoires pour conditionnement secondaire(31)

<u>Requis conditionnement secondaire</u>	Comprimés, capsules, gélules, suppositoires, ovules, patches et autres formes similaires	Solutions, Sirops, Suspensions, Émulsions, Lotions, Poudres pour suspensions, Solutions injectables, Ampoules, Seringues préremplies, Solution parentérales et autres formes similaires.	Pommades, crèmes, gels, gelées, pâtes et autres formes similaires
DNI	X	X	X
Nom complet du/des principe(s) actif(s) et la concentration		X	X
Numéro de lot	X	X	X
Date d'expiration	X	X	X
Contenu en unité de dose, volume ou masse	X	X	X
Forme pharmaceutique	X	X	X
Voie d'administration, indication spéciale sur la forme d'administration ou préparation si applicable	X	X	X
Composition du produit par unité de dose indiquant la concentration en principes actifs	X	X	X
Mention pédiatrique si applicable	X	X	X
« Maintenir hors de portée des enfants »	X	X	X
Modalité de vente	X	X	X
Numéro de Registre Sanitaire	X	X	X
Nom du laboratoire fabricant et pays d'origine	X	X	X
Nom du laboratoire titulaire et pays d'origine (si différent du fabricant)	X	X	X
Nom du site de conditionnement et pays d'origine (si différent du fabricant ou du titulaire)	X	X	X
Durée de conservation	X	X	X
Précautions, contre-indications et avertissements (si non détaillés dans la Notice Patient)	X	X	X

b. Légendes spéciales

Dans certains cas, des allégations doivent figurer sur le conditionnement secondaire et/ou primaire. Ces mentions spéciales sont détaillées dans *l'Annexe I – Mentions spéciales Conditionnement secondaire*, en version originale espagnol.

c. Notice Patient

Selon le RTCA 11.01.02:04, la Notice Patient est requise pour les produits pour lesquels il est indispensable de faire figurer des indications, mises en garde, contre-indications, interactions, dosages, etc., celles-ci peuvent être imprimées sur le contenant/emballage primaire ou secondaire, ou la notice. Dans la pratique cette Notice est systématiquement sollicitée. Pour rappel, le modèle européen de l'Annexe III du QRD template (27) est accepté.

2.2.4. RTCA 11.01.04:10 - Produit Pharmaceutique – Études de stabilité

Le Volume RTCA 11.01.04:10 - Produit Pharmaceutique – Études de stabilité, établit les lignes directrices pour la réalisation d'études de stabilité. Ces études ont pour objectif de fournir des preuves sur la façon dont la qualité du médicament varie avec le temps sous l'influence de différents facteurs comme : température, humidité, lumière, etc... (32) Ces données permettent de déterminer la durée de conservation du médicament, mais aussi la température de conservation ou encore le conditionnement primaire et secondaire.

Ces conditions d'études de stabilité sont donc variables en fonction des zones géographiques, dues à leur température et humidité. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose une division des zones climatiques, utilisée comme référence par les autorités compétentes des pays d'AMC. En fonction de chaque catégorie climatique, l'OMS indique les conditions Température/Humidité auxquelles doivent être réalisées les études de stabilité à long terme.

Tableau 10 - Catégories climatiques et conditions des essais à long terme, selon l'OMS(33)

Zone Climatique	Description	Température moyenne annuelle dans l'air / Pression partielle moyenne annuelle en vapeur d'eau	Condition Température/Humidité pour essais de stabilité à long terme
I	Climat tempéré	$\leq 15\text{ °C} / \leq 11\text{ hPa}$	21 °C / 45% RH
II	Climat subtropical et méditerranéen	$> 15\text{ à }22\text{ °C} / > 11\text{ à }18\text{ hPa}$	25 °C / 60% RH
III	Climat chaud et sec	$> 22\text{ °C} / \leq 15\text{ hPa}$	30 °C / 35% RH
IVa	Climat chaud et humide	$> 22\text{ °C} / > 15\text{ à }27\text{ hPa}$	30 °C / 65% RH
IVb	Climat chaud et très humide	$> 22\text{ °C} / > 27\text{ hPa}$	30 °C / 75% RH

RH : Relative Humidity

Les pays d'AMC rentrent tous dans la catégorie climatique IV, répartis de la façon suivante (33) :

- Catégorie IVa : Costa Rica ; El Salvador ; Guatemala ; Honduras ; Nicaragua
- Catégorie IVb : Panamá

Les études de stabilité d'un médicament peuvent se réaliser dans des conditions accélérées ou à long terme.

a. Conditions des études de stabilité accélérées

Lors de l'enregistrement d'un nouveau médicament, il est normalement requis de présenter les études de stabilité couvrant la durée de conservation revendiquée. En cas d'absence de ces études à long terme, il est possible de soumettre les études accélérées réalisées sur 6 mois mais dans des conditions extrêmes, afin d'assurer la stabilité du médicament.

Ces conditions permettent l'enregistrement avec une durée de conservation maximale de 24 mois, sous réserve de présenter à la prochaine rénovation du registre sanitaire (tous les 5 ans) des études à long terme sur la durée de conservation revendiquée.

Les essais doivent être réalisées en 3 lots pilotes ou 3 lots de production industrielle (34).

Tableau 11- Conditions des études de stabilité accélérées(34)

ETUDES ACCÉLÉRÉES	
DURÉE : 6 MOIS	
Conditions Température / Hygrométrie	Fréquence des tests
40 °C ± 2° C - 75 % RH ± 5 % d'humidité *	<ul style="list-style-type: none">• Initial• 3 mois• 6mois

*Pour les produits réfrigérés, les études se font à 25° C ± 2° C - 60% RH ± 5%.

RH : Relative Humidity

Les conditions Température/Humidité de ces études restent les mêmes pour tous les pays de la zone IV, 40 °C ± 2° C - 75 % RH ± 5 % d'humidité, qu'ils soient de la sous-catégorie IVa ou IVb.

Les résultats des tests doivent être prélevés et présentés à des fréquences spécifiques, telles que détaillées dans le Tableau 11 : temps initial, à 3 mois puis à 6 mois.

b. Conditions des études de stabilité à long terme

Les études de stabilité à long terme sont sollicitées sur 3 lots pilotes ou **3 lots de production industrielle** dans des durées de conservation contrôlées selon la zone climatique IV, pendant une durée minimale, égale à la durée de conservation revendiquée. Pour confirmer la péremption d'un médicament, il doit être analysé selon le tableau suivant :

Tableau 12- Conditions des études de stabilité à long terme(34)

ETUDES À LONG TERME	
DURÉE : 24 à 36 MOIS	
Conditions Température / Hygrométrie	
Catégorie Climatique IVa	30 °C ± 2° C / 65 % RH ± 5 % d'humidité*
Catégorie Climatique IVb	30 °C ± 2° C / 75 % RH ± 5 % d'humidité*
Période des tests	Fréquence des tests
Première Année	<ul style="list-style-type: none"> • Initial • Temps intermédiaire • 12 mois
Deuxième Année	<ul style="list-style-type: none"> • 24 mois
Troisième Année	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les 12 mois jusqu'à maximum 5 ans

*Pour les produits réfrigérés, les études se font à 5° C ± 3° C.

RH : Relative Humidity

c. Présentation des études de stabilité

Le Volume RTCA 11.01.04:10 liste les différents éléments qui doivent accompagner les résultats des tests de stabilités :

- Information générale :
 - Nom commercial et DNI du produit
 - Forme pharmaceutique et concentration en SA
 - Nom du fabricant et pays d'origine
 - Date de début et de fin des études de stabilité
 - Conditions des études (accélérées ou à long terme)
 - Conclusion des études de stabilité indiquant la durée de conservation
 - Signature du pharmacien responsable

- Information relative aux lots évalués
 - Formule quali-quantitative du Produit Fini (PF)
 - Numéro de lot
 - Date de fabrication
 - Taille du lot
- Description du conditionnement primaire
- Spécifications du PF

Dans la pratique, les laboratoires soumettent généralement ces données sous forme de tableaux, comptant le protocole des essais de stabilité, la formule quali-quantitative, les résultats des essais de stabilité séparés par lot et les spécifications. Ce schéma de présentation permet de condenser tous les requis du RTCA liés à la stabilité et aux spécifications. Il est accepté par tous les pays de la zone AMC. Se trouve en *Annexe 2 – Template présentation des Études de Stabilité* un exemple de présentation de ces études pour un médicament de type comprimé pelliculé.

Les tests requis pour les études de stabilité dépendent de la forme pharmaceutique du médicament. Le Volume *RTCA 11.03.47:07 Produit Pharmaceutique – Vérification de la qualité* liste ces correspondances (voir section 2.2.5). Il est donc nécessaire de présenter une justification en cas d'absence de certains essais requis.

Tous les pays de la région sont catégorisés zone climatique IVa, sauf le Panamá IVb car plus humide. Les critères de réalisation des études de stabilité de la catégorie IVb sont les plus strictes. De ce fait les études réalisées selon les requis IVb sont acceptées par les autres pays de la région, car elles assurent la stabilité du médicament dans des conditions extrêmes.

Ce document doit être présenté signé par le fabricant lors de la soumission du dossier d'enregistrement, et doit être apostillé pour le Costa Rica.

2.2.5. RTCA11.03.47:07 Produit Pharmaceutique – Vérification de la qualité

Ce règlement a pour but d'établir les tests analytiques qui doivent être effectués pour vérifier la qualité des médicaments par l'autorité de réglementation lors de l'analyse de produit fini. Ces mêmes tests doivent être présentés dans les études de stabilité. Ils varient en fonction de la forme pharmaceutique du PF(35).

En prenant l'exemple d'un comprimé pelliculé, les essais suivants sont requis :

Tableau 13- Essais physiques, chimiques et microbiologiques(35)

Forme Pharmaceutique	Essais
Comprimé pelliculé	<ul style="list-style-type: none">• Caractéristiques organoleptiques• Masse moyenne• Friabilité• Résistance à la rupture• Désintégration• Teneur en eau• Identification du ou des principes actifs• Uniformité des unités posologiques : variation de la masse et uniformité du contenu.• Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs• Dissolution• Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives• Numération microbienne

Les essais pour les autres formes pharmaceutiques sont détaillés en *Annexe 3*.

IV. Spécificités de chaque pays de la Région AMC

Le RTCA établit un socle commun dans les pays reconnaissant ce règlement. Cette base permet aux laboratoires la préparation d'un dossier harmonisé et qui sera accepté par toutes les Autorités Réglementaires Nationales (ARN) de la zone.

Et pourtant, dans la pratique, chaque pays, ou plutôt chaque ARN a sa propre interprétation et application de ces textes. On retrouve donc dans chaque pays des critères plus ou moins exigés, ainsi que des procédures d'enregistrement qui leur sont propres.

Pour la présentation des procédures, l'enregistrement d'un médicament de synthèse chimique délivré sur prescription sera pris comme exemple. Pour rappel, le RTCA encadre uniquement les médicaments de synthèse chimique.

Comme principe commun partagé par tous les pays de la zone, le registre sanitaire d'un médicament est indispensable à la commercialisation de celui-ci. Il est valable 5ans et renouvelable.

Il est également impératif que toute la documentation soumise aux autorités soit en espagnol. La tolérance de l'anglais est à appréciation de chaque évaluateur, comme par exemple la présentation en anglais des études cliniques. Mais il sera par défaut requis de présenter le dossier entièrement en espagnol.



1. Costa Rica

1.1. Autorité de Santé

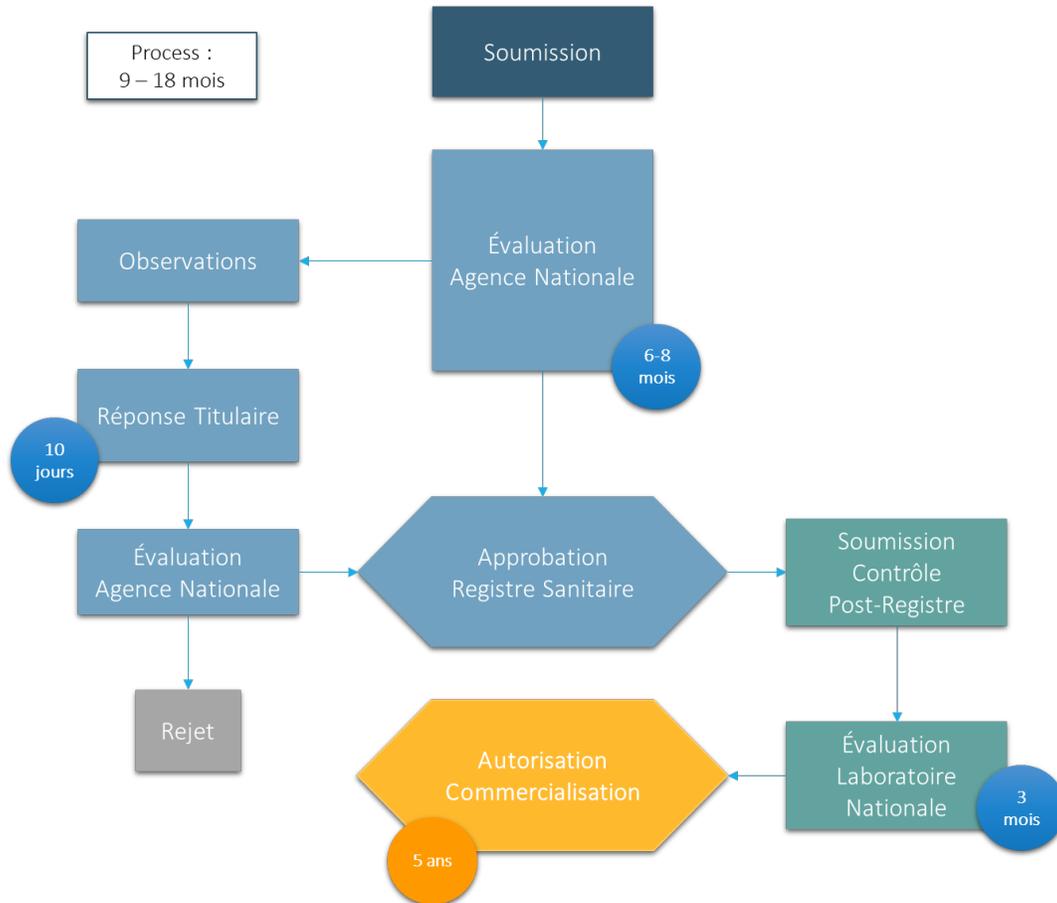
Au Costa Rica, le Ministère de la Santé comprend un département Direction de la Régulation des Produits d'Intérêt Sanitaire (36) dédié à la régulation, le contrôle et les registres sanitaires des produits d'intérêt sanitaire, qui sont : les aliments, les cosmétiques, les équipements et matériels biomédicaux, les médicaments, les pesticides à usage domestique et professionnel, les produits naturels à vertu médicinale, les produits hygiéniques, les produits chimiques dangereux, y compris les encres utilisées pour le tatouage(37).

Le processus de soumission doit être effectué numériquement sur la plate-forme appelée « Registre lo » (38). Il existe un process de confrontation de la documentation légale par une instance juridique du ministère de la Santé. Les originaux des documents légaux seront vérifiés d'un point de vue juridique, afin de soumettre sur la plateforme uniquement les versions digitales de ces documents légaux, en y ajoutant la confirmation de confrontation. Le dossier d'enregistrement est donc dématérialisé au Costa Rica.

L'ARN du Costa Rica reconnaît le RTCA. Celui-ci est retranscrit au travers une résolution locale permettant son application : *Publica Resolución N° 333-2013 (COMIECO-LXVI) de 12/12 /2013 y anexos : Reg.RTCA 11.03.59 :11(39)*. Cette résolution se base sur les requis du RTCA pour la préparation du dossier d'enregistrement, et détaille le process d'enregistrement local.

1.2. Procédures d'enregistrement

Figure 4 – Timeline d'enregistrement au Costa Rica



Le processus d'enregistrement d'un médicament au Costa Rica peut durer entre 9 à 18 mois. Une fois le dossier complet soumis à l'AC, celle-ci effectue son évaluation en 6-8 mois. Suite à cela, deux options sont possibles :

- soit l'ARN n'émet aucune observation et le Certificat de Registre Sanitaire est directement généré ;
- soit les évaluateurs émettent des observations sur le dossier, le titulaire possède dans ce cas-ci 10 jours ouvrés pour y répondre.

Si le temps est trop court au vu des éléments requis par l'AC, le titulaire peut demander une prolongation de ce temps :

- Prolongation classique : 10 jours ouvrés
- Prolongation spéciale : 3 mois calendaires.

Les extensions des temps de réponse ne sont pas automatiquement autorisées, le titulaire doit en justifier la nécessité. Par exemple, si un document légal est nécessaire, l'ARN peut consentir à une prolongation spéciale de 3 mois calendaires.

Au Costa Rica, une seule observation sera émise par les évaluateurs. Si le titulaire ne parvient pas à répondre aux attentes de l'AC, le dossier sera alors rejeté et devra être présenté depuis le point initial. Un recours légal peut être sollicité si le titulaire estime le rejet injustifié.

Une fois que l'autorité fait parvenir le Certificat de Registre Sanitaire, le produit est enregistré mais ce n'est pas suffisant pour sa commercialisation. Lors du premier import de produit commercial, le Laboratoire National, sous l'autorité du ministère de la santé, effectuera un échantillonnage du premier lot afin de faire un contrôle qualité. }il s'agit du contrôle Post-Registre (control post-registro en espagnol). De ce lot seront prélevés 10% des unités de doses (comprimés, capsule, gélule, en fonction de la forme pharmaceutique). Ces 10% doivent au minimum correspondre à 120 comprimés (si la forme pharmaceutique est comprimé). Le titulaire devra anticiper l'envoi de standards de référence en Principe Actif (PA), afin que le Laboratoire Nationale puisse effectuer les tests de PA. 200mg de chaque principe actif sont nécessaires au minimum. Le contrôle qualité se base sur les données techniques soumises lors du dossier d'évaluation, plus spécifiquement sur la *Validation des Méthodes Analytiques du Produit Fini* (voir section III.2.2.1.b et section III.2.2.5).

Une fois que le Laboratoire National confirme l'authenticité et la conformité du lot échantillonné, le titulaire peut commercialiser le médicament jusqu'à l'expiration du registre sanitaire.

Les renouvellements des Registres Sanitaires s'effectuent tous les 5 ans.

1.3. Spécificités liées aux requis

- Confrontation de la documentation légale :

Au Costa Rica, lors de la soumission du dossier d'enregistrement, il est nécessaire de faire parvenir à l'ARN les originaux de la documentation légale. Ceux-ci ne seront pas soumis en physique, ils seront revus par les notaires qui en attestent leur authenticité, il s'agit de la confrontation légale.

Une fois la confrontation réalisée, il sera possible de soumettre la version digitale des documents légaux, en y attachant la confirmation de confrontation. Les originaux des documents légaux peuvent donc être conservés par le titulaire et potentiellement réutilisés en cas de rejet du dossier.

- Formule Quali-Quantitative :

La formule quali-quantitative, ou formule unitaire de dose (FUD) fait normalement partie de la documentation dite légale au Costa Rica, car elle doit être apostillée.

Néanmoins, si le CPP présente la formule complète, il n'est pas nécessaire de soumettre la FUD.

- Échantillons de produit fini :

Les échantillons de produit fini ne sont pas nécessaires lors de la soumission du dossier. Au Costa Rica, le contrôle qualité s'effectue sur le premier lot importé suivant l'approbation du registre sanitaire. Comme détaillé ci-dessus, le laboratoire national effectue un échantillonnage représentant 10% du premier lot importé. La quantité minimum qui doit être prélevée correspondant à ces 10% doit être de 120 doses unitaires. Le titulaire devra fournir également les standards de référence en principe actif, pour que le laboratoire national puisse réaliser les contrôles qualité en suivant les données soumises dans les méthodes analytiques du module 3 (voir section *III.2.2.1.b* et *54III.2.2.5*).

Il est important de noter que le laboratoire national du Costa Rica requière non seulement les standards de référence en substance active mais également les échantillons des produits de dégradation identifiés dans les méthodes analytiques.

- Présentation des études de stabilité :

Les études de stabilité doivent être signées par le fabricant et apostillées. Comme détaillé en section *III.2.2.4*, ces études peuvent être présentées sous forme de tableaux, compilant les différents requis de stabilité et des spécifications du RTCA. (voir

Annexe 2).

2. Guatemala

2.1. Autorité de Santé

L'ARN en charge de la réglementation des médicaments au Guatemala est le Département de Régulation et Contrôle des Produits Pharmaceutiques et Produits Associés (DRCPFA). Ce département dépend du ministère de Santé Publique et Assistance Sociale(40).

La soumission se fait au travers d'un portail digital, seule la documentation légale doit être présentée physiquement.



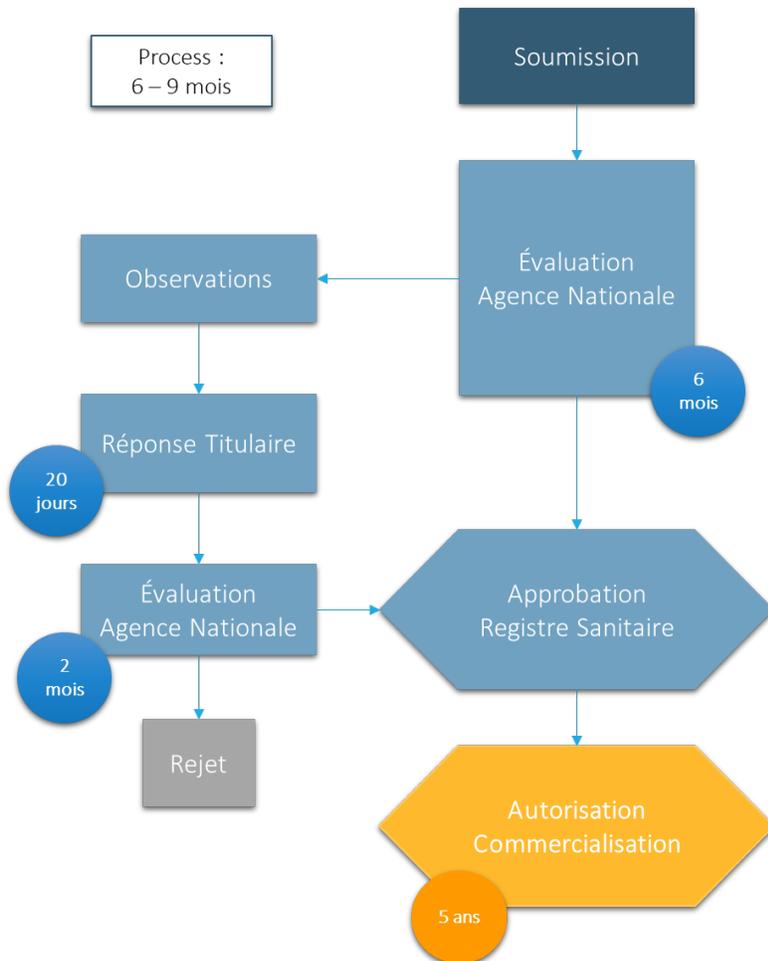
Les requis pour la préparation du dossier d'enregistrement sont détaillés dans la norme 65-2010 (41) qui reprend les indications du RTCA. Celle-ci détaille également la procédure classique d'enregistrement.

Il existe au Guatemala la possibilité de passer par un process plus rapide, le process par homologation. Celui reconnaît l'approbation du registre sanitaire par des autorités sanitaires de haut standard. Les requis et le process sont détaillé dans la norme 077-2021(42).

2.2. Procédures d'enregistrement

2.2.1. Classique

Figure 5 – Timeline d'enregistrement au Guatemala – Procédure Classique



En suivant la procédure d’enregistrement classique, l’obtention du registre sanitaire peut durer 6 à 9 mois. L’Agence Nationale peut prendre 6 mois pour l’évaluation de la documentation. En parallèle de cette évaluation, seront effectués les tests de contrôle qualité du produit fini. Lors du dépôt du dossier, il est donc nécessaire de joindre :

- Échantillon de produit fini : 120 unités de doses minimum (par exemple 120 comprimés si la forme pharmaceutique est comprimé) ;
- Standards de référence en Principe Actif (PA) : 200mg de chaque substance active minimum.

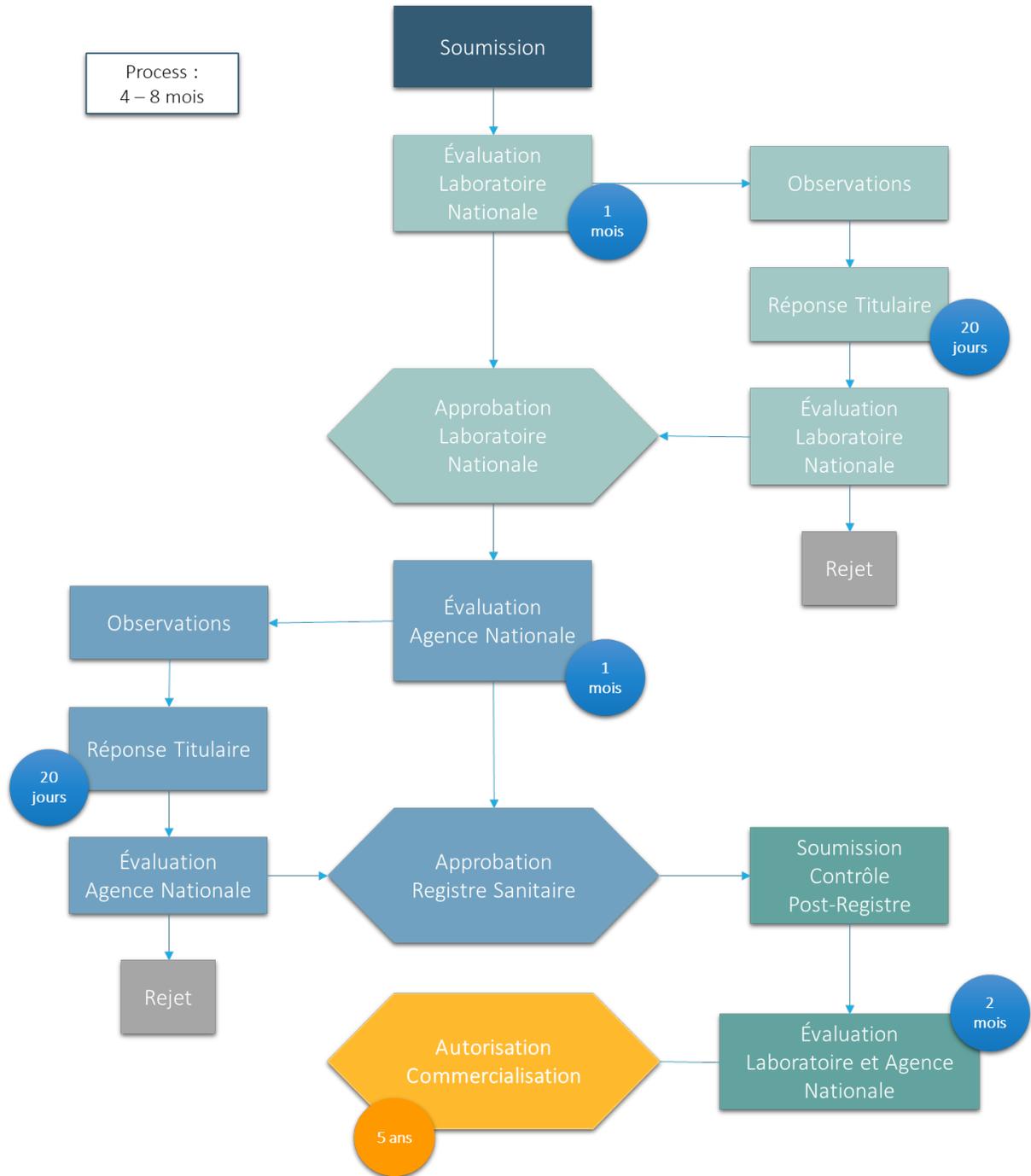
Dans le cas où des observations seraient émises par l’Agence Nationale (DRCPPFA), le titulaire possède 20 jours calendaires pour y répondre. Si les réponses apportées par le titulaire sont incomplètes, l’ARN peut demander un complément d’information, mais ne pourra pas formuler

de nouvelles observations. Trois tours de questions-réponses sont possibles. L'évaluation des nouvelles informations apportées peut durer 2 mois.

Si les évaluateurs n'ont pas d'observation sur le dossier et que le contrôle qualité apparaît conforme, le Certificat de Registre Sanitaire sera alors transmis au titulaire et il sera possible d'importer et commercialiser le médicament pendant les 5 ans du registre sanitaire, jusqu'à la rénovation de celui-ci.

2.2.2. Homologation

Figure 6 – Timeline d'enregistrement en Homologation au Guatemala



La procédure d'homologation au Guatemala consiste à la reconnaissance des registres sanitaires approuvés par des agences réglementaires de Niveau IV selon l'OMS (43). La liste de ces agences réglementaires strictes se trouve en *Annexe 4*. Cette procédure prend en compte que des autorités sanitaires de haut standard ont déjà étudié et approuvé ces médicaments, ce qui sous-entend que ces médicaments ont une balance bénéfique/risque positive d'après de hauts standards d'évaluation(44). Ce process d'enregistrement peut durer entre 4 à 8 mois pour l'approbation et la commercialisation du médicament.

La documentation requise pour la présentation du dossier via ce process est la même que pour le process classique, sauf pour le CPP qui doit provenir d'une des agences réglementaires strictes de niveau IV reconnues par l'OMS, où le produit est approuvé.

La procédure d'évaluation d'un dossier en process d'homologation varie également par rapport au process classique (voir section 2.2.1) : le dossier complet est soumis à l'Agence Nationale (DRCPFA). Avant que la DRCPFA n'étudie la documentation, le Laboratoire Nationale (LN), dépendant de la DRCPFA, évaluera une première partie technique : la partie analytique (Méthodes Analytiques et Validation des Méthodes Analytiques). En effet, en process homologué, les échantillons de produit fini ne sont pas présentés lors de la soumission, mais en fin de procédure lors du contrôle Post-Registre. C'est pourquoi le Laboratoire étudie minutieusement la documentation analytique, anticipant le contrôle qualité. Si le LN émet des questions, le titulaire possède 20 jours ouvrés pour y répondre. Dans le cas où le LN ne transmet aucun commentaire, une note d'approbation du Laboratoire Nationale est envoyé au titulaire et le dossier passe aux mains des évaluateurs de l'Agence Nationale.

La DRCPFA révisé ensuite le reste de la documentation soumise initialement. Son évaluation peut prendre approximativement 2 mois. En cas de commentaires des évaluateurs, le titulaire possède 20 jours pour répondre. Il est possible d'avoir une deuxième et troisième rondes de question-réponse avec les mêmes délais. L'autorité émettra ensuite le certificat de registre sanitaire valable pour 5 ans, ou le rejet du dossier.

Une fois le Registre Sanitaire obtenu, s'effectuera le contrôle Post-Registre, basé sur l'échantillonnage du premier lot de produit fini importé. Il est donc nécessaire que le titulaire anticipe la nécessité de standards de référence des principes actifs. Le Laboratoire National se base sur la documentation analytique revu par ses évaluateurs lors de la première phase d'enregistrement. Sont requis :

- 240 unités de produit fini minimum (par exemple 240 comprimés si la forme pharmaceutique est le comprimé)
- 200mg de standard de référence de chaque principe actif minimum

Le contrôle qualité peut prendre entre 2 et 3 mois.

Au Guatemala, une fois que l'Autorité Nationale accuse réception des échantillons de produit fini et des standards de référence, le titulaire a le droit de commercialiser son médicament même si l'analyse n'est pas encore approuvée, sous réserve de retirer du marché le médicament s'il s'avère que le contrôle qualité n'est pas conforme.

2.3. Spécificités liées aux requis

- Procédure d'enregistrement par "Homologation" :

La procédure par homologation comme détaillée ci-dessus est spécifique au Guatemala. L'impact sur les requis de présentation du dossier de soumission est qu'il est nécessaire que le CPP soit émis par une autorité de régulation de référence telle que le décrit l'OMS (voir Annexe 4).

- Échantillons :

Les échantillons sont requis lors de la soumission du dossier uniquement en procédure d'enregistrement dite classique.

- Échantillons de produit fini : 120 unités minimum (par exemple 120 comprimés si la forme pharmaceutique est le comprimé) ;
- Standards de référence en Principe Actif (PA) : 200mg de chaque substance active minimum.

En procédure homologuée, les échantillons seront fournis lors du contrôle Post-Registre.

- Échantillons de produit fini : 240 unités minimum (par exemple 120 comprimés si la forme pharmaceutique est le comprimé) ;
- Standards de référence en Principe Actif (PA) : 200mg de chaque substance active minimum.

Pour rappel, en procédure homologuée, une fois le contrôle Post-registre initié, le titulaire peut importer et commercialiser le produit, sous réserve de retirer du marché le médicament s'il s'avère que le contrôle qualité n'est pas conforme.

3. Honduras



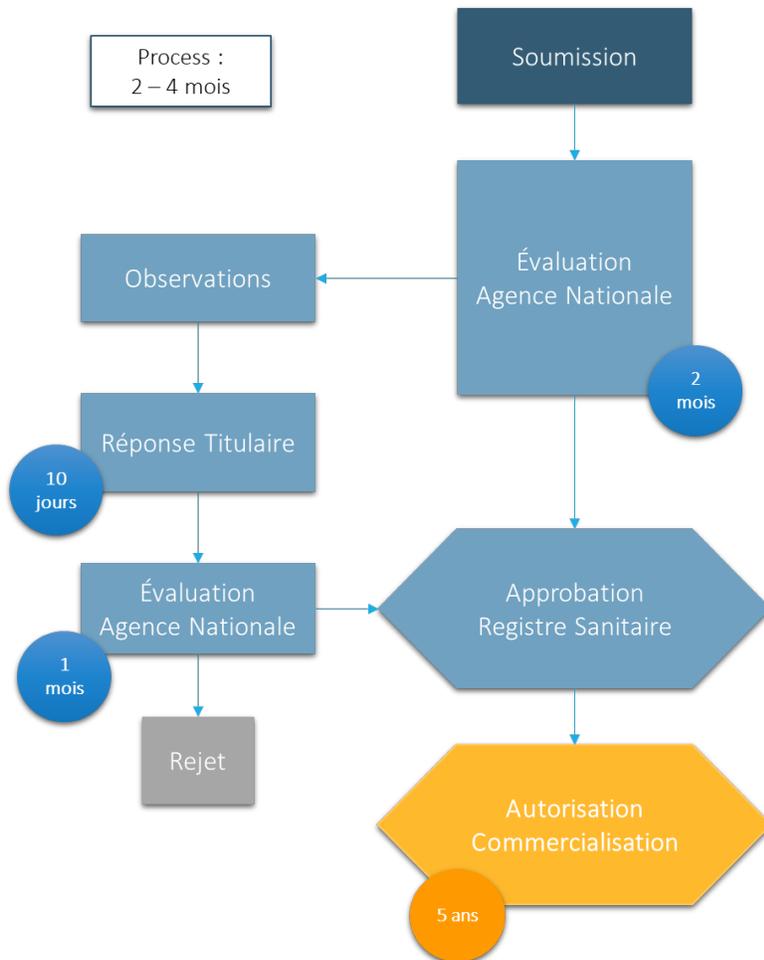
3.1. Autorité de Santé

Au Honduras, la structure encadrant l'accès aux médicaments est une agence indépendante des ministères, nommée Agence de Régulation Sanitaire (ARSA). L'ARSA est en charge de la supervision, de l'examen, de la vérification, du contrôle, de la surveillance et de l'application de la conformité aux réglementations des établissements, fournisseurs, produits et services d'intérêt sanitaire(45). L'enregistrement des médicaments est directement régi par le RTCA, il n'existe pas de transposition légale locale(46).

La soumission du dossier d'enregistrement se fait sur une plateforme digitale, disponible sur le site de l'ARSA(46). Une fois le dossier digital soumis, l'autorité requiert la présentation physique de chaque document.

3.2. Procédures d'enregistrement

Figure 7 – Timeline d'enregistrement au Honduras



La procédure d'évaluation au Honduras est rapide en comparaison aux autres pays de la région. Elle peut durer entre 2 à 4 mois.

Suite à la soumission, les évaluateurs émettent une approbation ou des commentaires au bout de 2 mois approximativement. Si l'approbation est directement obtenue, il est possible de commercialiser le médicament pendant les 5 années de registre sanitaire.

En cas d'observations, le titulaire dispose de 10 jours calendaires pour y répondre et ne possède qu'une opportunité de réponse. Il est possible d'obtenir une extension de ce temps de réponse de

5 jours supplémentaires, en justifiant la nécessité à l'ARSA. La révision de la réponse peut durer 1 mois. Les évaluateurs émettent alors le registre sanitaire, ou un rejet.

En cas de rejet, le titulaire dispose de 10 jours pour initier un recours.

3.3. Spécificités liées aux requis

Au Honduras, l'enregistrement est relativement fluide en comparaison aux autres pays de la région, les temps d'évaluations sont généralement bien respectés par les évaluateurs.

- Échantillons :

Aucun échantillon de produit fini n'est requis par l'autorité, ni à la soumission, ni après approbation. En revanche, l'ARN peut solliciter l'analyse du produit commercialisé à tout moment pendant le cycle de vie du registre sanitaire. Elle avertira le titulaire et réalisera un échantillonnage de produit commercialisé. Le titulaire devra fournir les standards de références du principe actif.

4. Nicaragua



4.1. Autorité de Santé

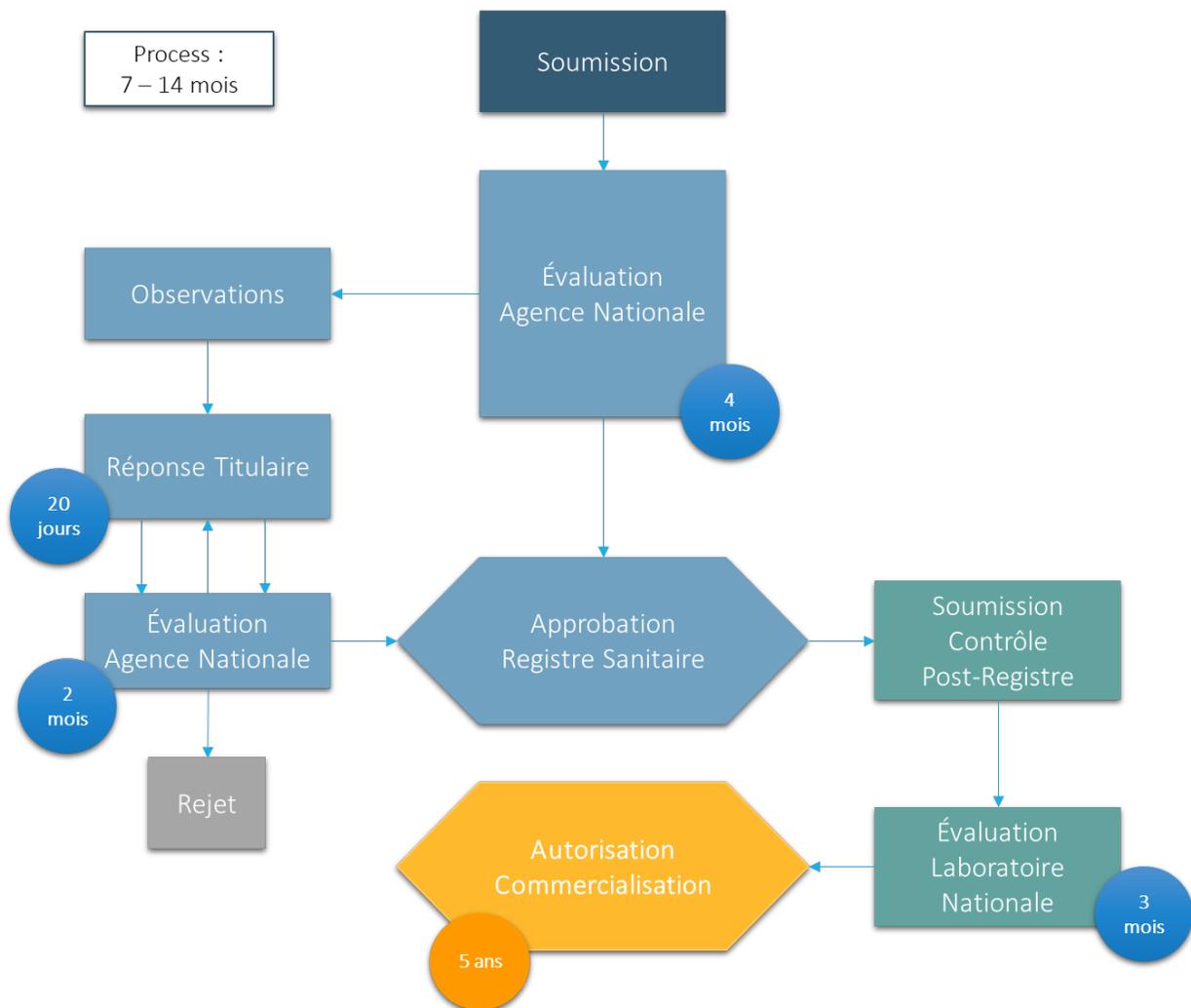
L'entité nicaraguayenne responsable de la régulation du médicament est la Dirección Farmaceutique, au sein de la Direction Générale de Régulation Sanitaire, elle-même faisant partie du ministère de la santé(47).

L'application du RTCA au Nicaragua est inscrite au travers d'une résolution locale : Resolución No.333-2013 (COMIECO-LXVI)(48).

La soumission du dossier d'enregistrement se fait au travers de la plateforme Karplus(49). La documentation est, dans un premier temps, soumise en digital sur cette plateforme. Elle est présentée dans un second temps en physique, dans son intégralité.

4.2. Procédures d'enregistrement

Figure 8 – Timeline d'enregistrement au Nicaragua



Le process d'enregistrement au Nicaragua peut durer entre 7 à 14 mois.

L'autorité effectue une première évaluation du dossier et partage soit une approbation soit des observations, dans les 4 mois suivant la soumission du dossier. En cas d'observation, deux rounds

de Questions-Réponses sont possibles. En cas de non-résolution des questions au deuxième round, le dossier sera rejeté. À chaque tour, le titulaire dispose de 20 jours ouvrés pour répondre et les évaluateurs disposent approximativement de deux mois pour réviser les nouveaux éléments.

La Direction Pharmaceutique ne permet pas d'extensions des temps de réponse. En revanche, le titulaire peut répondre lors du second tour de Q&A à une observation émise au premier tour.

Une fois que l'ARN émet l'approbation du registre via le certificat de registre sanitaire, celui-ci est valable 5 ans, et initie le contrôle Post-Registre. Celui-ci peut durer 3 mois. Le laboratoire National requiert la présentation de standards de référence en principe actif. Ceux-ci permettront d'évaluer la qualité du premier lot de produit commercial importé au Nicaragua. Les quantités nécessaires au contrôle sont les suivantes :

- Échantillons de produit fini : 120 unités minimum (par exemple 120 comprimés si la forme pharmaceutique est le comprimé) ;
- Standards de référence en Principe Actif (PA) : 200mg de chaque substance active minimum.

Dès lors que le Laboratoire National émet l'approbation du contrôle qualité, le titulaire peut importer et commercialiser le médicament jusqu'à son renouvellement.

4.3. Spécificités liées aux requis

L'enregistrement au Nicaragua est challengeant. Les évaluateurs évaluent la documentation avec beaucoup de minutie, particulièrement sur la forme (section administrative, légalisation, etc). Le dossier doit impérativement être présenté en espagnol dans son intégralité.

- Échantillons :

Lors de la soumission, des échantillons de produit fini sont nécessaires : 1 exemplaire de présentation commerciale du conditionnement secondaire contenant également le conditionnement primaire et la notice patient. La présentation commerciale doit être fidèle aux artworks proposés dans le dossier.

Les artworks, ébauche du conditionnement primaire, secondaire et notice patient, soumis pour l'enregistrement doivent être présentés en 4 exemplaires signés par le représentant légal.

5. Panamá



MINISTERIO
DE SALUD

5.1. Autorité de Santé

Au Panamá, la Direction Nationale de Pharmacie et Médicaments, DNFD (Dirección Nacional de Farmacia y Drogas) dépend du Ministère de la Santé, et est en charge de veiller à ce que l'analyse, la surveillance et le contrôle de la qualité des médicaments et autres produits pour la santé humaine, ainsi que les établissements qui se consacrent à la production, à la distribution et à la conservation de ceux-ci, soient conformes aux normes de qualité établies dans les réglementations nationales et internationales en vigueur, pour assurer la mise à disposition de produits sûrs et efficaces(50).

Au sein de la DNFD, un département est dédié aux procédures liées aux registres sanitaires : Département de Registre Sanitaire des Médicaments et autres Produits de Santé à Usage Humain.

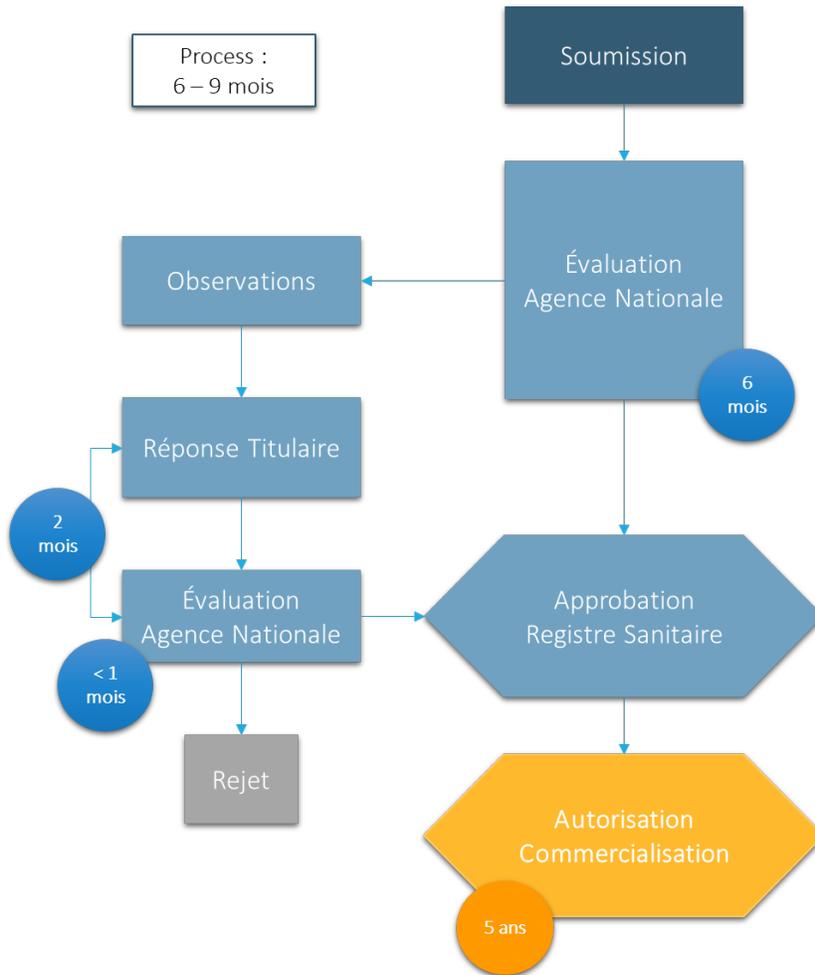
Depuis le 1^{er} avril 2022, suite au communiqué No. 008-DNFD/2022(51), la DNFD a mis en place une plateforme digitale pour la soumission et l'évaluation des procédures liées aux registres sanitaires, c'est-à-dire enregistrement initial, rénovation et modification Post-registre(52). Cette digitalisation des dossiers d'enregistrement permet une fluidification de la soumission. Auparavant, la documentation complète était présentée physiquement et sur rendez-vous. Il est maintenant possible de présenter l'intégralité du dossier sous format digital, mis à part la documentation légale : CPP ; GMP ; FUD ; déclaration sur l'honneur et échantillons en fonction de la nécessité.

L'application du RTCA est très récente au Panamá. Depuis le 3 janvier 2022(53), l'enregistrement des médicaments est régi par le RTCA, au travers de la résolution 126 du 16 juillet 2021(54). Cette résolution reprend directement en Annexe le RTCA dans son ensemble.

5.2. Procédures d'enregistrement

5.2.1. Classique

Figure 9 – Timeline d'enregistrement au Panamá – Procédure Classique



L'enregistrement d'un médicament de synthèse chimique au Panamá peut prendre 6 à 9 mois via la procédure dite classique.

Avant la soumission du dossier pour révision, le titulaire doit présenter une partie du dossier analytique au Laboratoire National : Instituto Especializado de Análisis (IEA)(55). Cette structure fait partie de l'Université de Panamá et est chargée des contrôles qualité des médicaments commercialisés dans le pays. Le titulaire devra présenter :

- La formule quali-quantitative (FUD)
- Les spécificités
- Les méthodes analytiques
- Chromatogrammes et spectres
- Validation des méthodes analytiques
- Certificats d'analyse

Le dossier est ensuite soumis sur la nouvelle plateforme de la DNFD. Une fois que l'Autorité confirme l'accusé de soumission, le titulaire ou représentant légal local devra présenter en physique les documents légaux originaux, échantillons de produit fini et les standards de référence des principes actifs (voir *section 5.3.*) Cette présentation physique doit se faire dans les 90 jours suivant la soumission au Laboratoire National IEA en y ajoutant l'accusé de soumission à l'IEA.

L'évaluation de la documentation peut s'étendre sur 6 mois. Pendant ces 6 mois, le Laboratoire National effectue en parallèle des analyses du produit fini, basées sur les méthodes analytiques partagées dans le dossier technique.

Les évaluateurs peuvent émettre l'approbation, rejeter le dossier, ou partager avec le titulaire des observations. À partir de l'émission des questions, le titulaire et l'autorité disposent de 2 mois pour la phase de Question-Réponse. Pendant cette phase, l'autorité ne pourra pas émettre de nouvelles observations. Mais si la réponse du titulaire nécessite plus de clarifications, l'ARN l'indique au titulaire et celui-ci pourra y répondre, ainsi de suite jusqu'à écoulement du temps initial imparti de 2 mois.

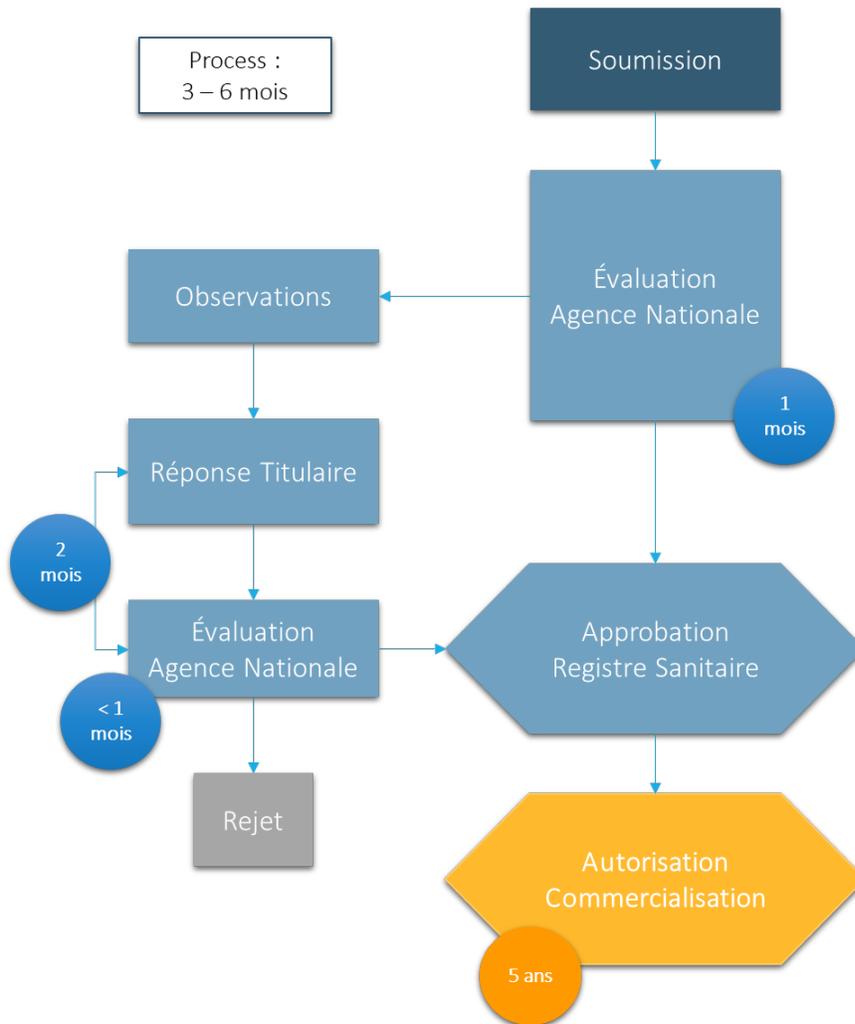
Si le dossier satisfait les exigences de l'AC, celle-ci éditera le certificat de Registre Sanitaire, valable 5 ans. Ce certificat est suffisant pour initier l'importation et la commercialisation du produit jusqu'à son renouvellement.

Il n'est pas requis d'effectuer un contrôle Post-Registre dès l'approbation du registre sanitaire. La DNFD se réserve le droit de faire un contrôle qualité à n'importe quel moment lors de la commercialisation du médicament. Elle avisera le laboratoire titulaire pour que celui-ci fournisse

les standards de référence de substance active, et ainsi procéder aux analyses en comparant avec un échantillon de produit fini en cours de commercialisation. Si le résultat de l'analyse n'est pas satisfaisant, le titulaire devra retirer son produit du marché.

5.2.2. ***Fast-Track***

Figure 10 – Timeline d'enregistrement au Panamá – Fast-Track



La procédure simplifiée ou Fast-Track est une spécificité locale du Panamá et répond au Décret No. 869 (Decreto Ejecutivo No.869 du 27 octobre 2021 (56)). Ce process simplifié permet un temps d'évaluation plus court, de 3 à 6 mois.

Pour pouvoir prétendre à ce process, la seule condition est que le médicament soit approuvé dans une des ARNs, et donc la présentation d'un CPP de cette agence. Les autorités de référence sont tirées des listes émises par l'OMS(43) (voir Annexe 4). Mais le décret actuellement en application ne présente pas la liste complète actualisée, et propose une sélection plus réduite des agences reconnues comme référentes par l'OMS.

Il s'agit des Agences des pays suivants(56) :

- Allemagne
- Australie
- Autriche
- Belgique
- Canada
- Danemark
- Espagne
- États-Unis
- Finlande
- France
- Islande
- Irlande
- Italie
- Japon
- Liechtenstein
- Nouvelle Zélande
- Norvège
- Pays-Bas
- Portugal
- Royaume-Unis
- Suède
- Suisse

S'ajoutent également des agences des pays reconnues comme strictes par la OPS (56) :

- Argentine
- Chili
- Cuba
- Brésil
- Colombie
- Mexique

Les requis du dossier sont les mêmes que pour la procédure classique, sauf :

- CPP d'une Autorité de Santé stricte selon le décret, où le produit est approuvé
- Exemption de présentation des échantillons de produit fini.

Quant au déroulement du process, celui se déroule de la même manière qu'en procédure classique, l'évaluation du dossier est cependant plus rapide du fait de l'exemption d'analyse des échantillons de produit fini. Le déroulement de la phase de question-réponse se déroule de manière identique : à partir de l'émission des questions, le titulaire et l'autorité disposent de 2 mois pour la résolution des observations. L'autorité ne pourra pas émettre de nouvelles observations. Mais si la réponse du titulaire nécessite plus de clarifications, l'ARN l'indique au titulaire et celui pourra y répondre, ainsi de suite jusqu'à écoulement du temps initial de 2 mois imparti.

Identique à la procédure classique, l'obtention du certificat de registre sanitaire permet l'importation et la commercialisation du médicament. La DNFD pourra effectuer un contrôle qualité à n'importe quel moment du cycle de vie du registre sanitaire. Le titulaire sera averti et fournira au Laboratoire National les standards de référence de substance active. Ceux-ci seront comparés à un échantillon de produit fini en cours de commercialisation.

5.3. Spécificités du Panamá

- Échantillon :

Lors de la procédure classique, le titulaire présente les échantillons de produit fini ainsi que les standards de référence de principes actifs pour la réalisation des études analytiques. Devront être fournis :

- 120 doses unitaires de produit fini
- 200 mg de standard de référence de principe actif

Quant à la procédure fast-track, sont requis 2 exemplaires de présentation commerciale du conditionnement secondaire contenant également le conditionnement primaire et la notice patient. La présentation commerciale doit être fidèle aux artworks proposés dans le dossier. Ces échantillons ne seront pas utilisés pour des études analytiques, mais pour la vérification des conditionnements.

- Batch code système :

Au Panamá, s'ajoute aux requis du dossier d'enregistrement une déclaration du fabricant ou du représentant légal, détaillant la codification des lots. La déclaration doit présenter les constituants de ce code et comment il évolue.

- Zone climatique :

Le Panamá est le seul pays de la région identifié comme pays de zone climatique IVb selon l’OMS (33), c’est-à-dire avec un climat chaud et très humide (voir *Tableau 10 - Catégories climatiques et conditions des essais à long terme, selon l’OMS(33)*).

De ce fait, les études de stabilité doivent être réalisées dans les mêmes conditions climatiques afin de garantir la stabilité du médicament et du conditionnement au Panamá.

Les autres pays de la région catégorisés en zone climatique Iva, acceptent les études de stabilité réalisées dans les conditions IVb étant donné que celles-ci sont plus contraignantes et donc assurent la stabilité du médicament dans une zone climatique moins humide.

6. Le Salvador

6.1. Autorité de Santé



Au Salvador, l’agence de régulation encadrant les produits de santé est une instance gouvernementale indépendante des ministères. La Direction Nationale des Médicaments (DNM) a pour mission de protéger la santé de la population au travers de la régulation et de la vigilance des produits pharmaceutiques, cosmétiques, d’hygiène, chimiques, dispositifs médicaux et matières premières, afin de garantir leur qualité, sécurité, accessibilité et efficacité(57).

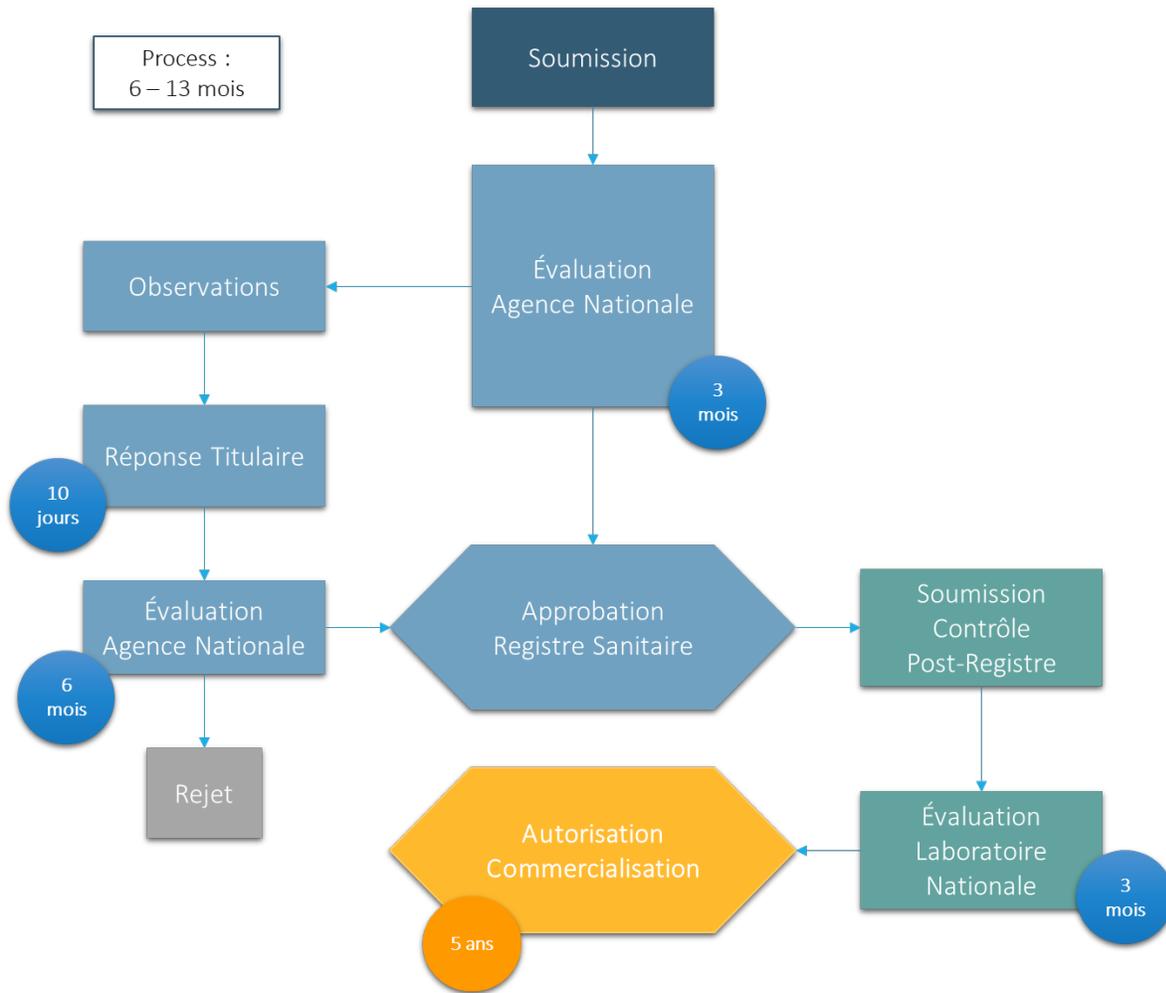
La DNM comprend une unité exécutive, l’Unité des Registres des Médicaments, dédiée à l’enregistrement des médicaments(58).

Le RTCA trouve directement son application au Salvador, comme le décrit le Règlement Général de la Loi des Médicaments publié au journal officiel du 20 décembre 2012(59). La description des procédures est détaillée et encadrée par le Guide d’utilisation pour l’inscription d’un nouveau registre sanitaire(60).

6.2. Procédures d'enregistrement

6.2.1. Classique

Figure 11 – Timeline d'enregistrement au Salvador – Procédure Classique



L'enregistrement d'un médicament via la procédure classique peut durer entre 6 à 13 mois au Salvador. Une fois le dossier soumis, les évaluateurs émettront une approbation ou des observations approximativement 3 mois plus tard.

Dans le cas d'observations, le titulaire dispose de 10 jours ouvrés pour répondre à l'autorité. En cas de délai exceptionnel nécessaire, par exemple pour l'apport de documentation légale, le titulaire pourra solliciter une extension. Mais l'autorisation de l'extension du délai de réponse sera au bon vouloir de l'évaluateur. Une fois que la réponse à observation est soumise, les évaluateurs

répondront dans un délai maximum de 6 mois, soit par l'approbation, soit par un second ou troisième tour de questions, ou par le rejet du dossier.

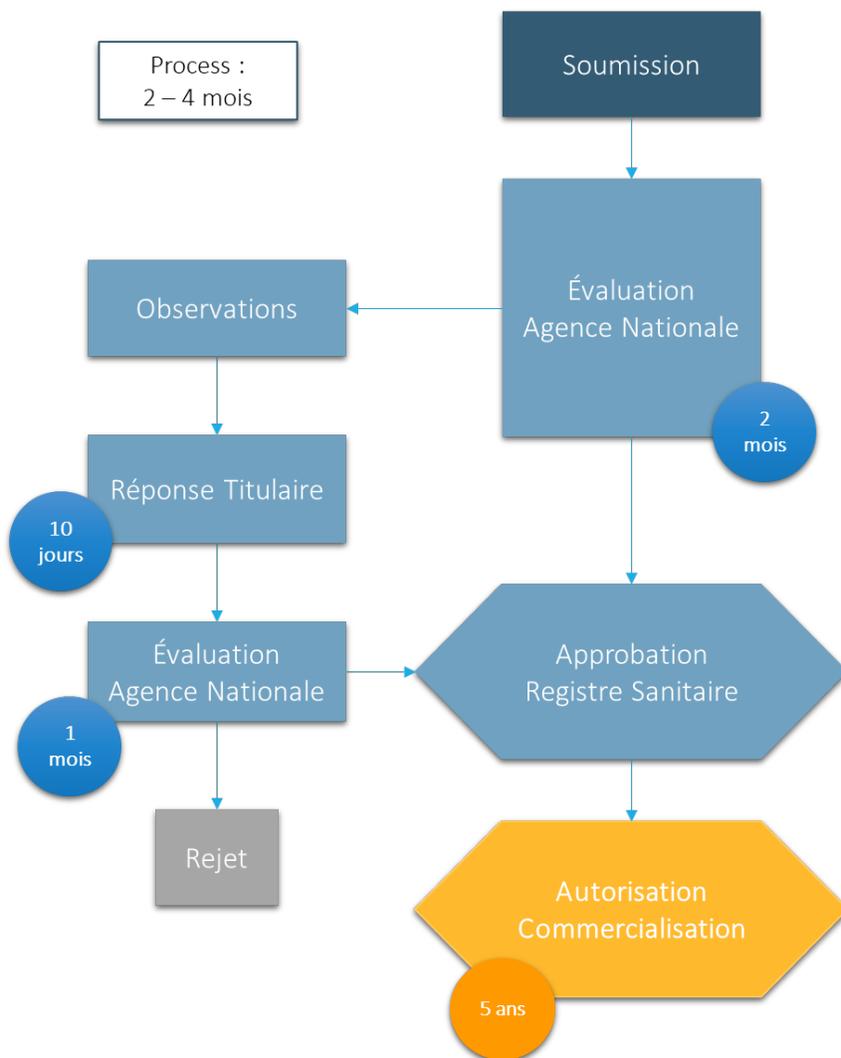
Dans le cas d'une approbation, le certificat de registre sanitaire n'est pas suffisant pour la commercialisation du produit. Débute alors le contrôle Post-registre.

Comme pour les autres pays, le titulaire doit fournir les standards de référence des substances actives : 200mg de chaque substance active minimum. Le Laboratoire National réalise un échantillonnage de produit fini du premier lot importé, afin de réaliser le contrôle qualité. Ce contrôle peut durer 3 mois. La deuxième importation peut être réalisée à condition que l'évaluation, effectuée lors de l'échantillonnage du premier lot par l'Unité d'inspection, soit favorable.

La commercialisation est ensuite possible pendant les 5 ans de registre sanitaire, jusqu'à sa rénovation.

6.2.2. ***Fast track***

Figure 12 – Timeline d'enregistrement au Salvador – Fast Track



La procédure de Fast-track suit le même déroulé que la procédure classique, avec des délais d'évaluation plus rapide et sans contrôle post-registre. L'obtention de l'approbation du registre sanitaire peut durer entre 2 à 4 mois, et permet directement la commercialisation du médicament pendant les 5 années de registre, jusqu'à renouvellement.

Pour être éligible au Fast-track, le titulaire doit fournir un certificat de registre sanitaire du médicament approuvé par une autorité de santé de haut standard, selon la liste de l’OMS (voir *Annexe 4 – Liste des Autorités Nationales Réglementaires Strictes, selon l’OMS(76)*).

6.3. Spécificités liées aux requis

- **Échantillons :**

Aucun échantillon n’est requis lors de la soumission du dossier d’enregistrement, que ce soit en procédure classique ou fast-track.

Les standards de référence seront nécessaires uniquement lors du contrôle post-registre en fin de procédure classique. Le titulaire devra fournir 200mg de standards de référence en principe actif pour la réalisation du contrôle qualité par la DNM. Celle-ci effectuera un échantillonnage du premier lot envoyé au Salvador.

- **Plan de Gestion des Risques et Rapport Périodique Actualisé Relatif à la Sécurité :**

Le Salvador requiert la présentation de rapport de sécurité dans la partie clinique du dossier d’enregistrement. Le titulaire devra fournir le Plan de Gestion des Risques (RMP) et le Rapport Périodique Actualisé de Sécurité (PSUR) les plus récents.

V. Projet d'harmonisation dans la Région AMC

Au-delà des réglementations et autorités intrinsèques à chaque pays, de grandes organisations internationales, indépendantes des gouvernements, influencent l'accès au médicament dans la région. Dans une optique d'amélioration de la santé et de la qualité de vie des populations, des projets de développement sont impulsés. Ces projets tendent à atteindre les hauts standards des instances internationales, afin d'assurer sécurité, qualité et efficacité des médicaments aux patients.

1. Développement du Reliance Réglementaire

Le renforcement des systèmes de réglementation des médicaments est une priorité pour le bon fonctionnement des systèmes de santé qui souhaitent atteindre la santé accessible pour tous. Il est cependant largement reconnu que ces systèmes peuvent être très gourmands en ressources et nécessitent des ressources humaines qualifiées et d'importants investissements publics, entre autres. De plus, la mondialisation des marchés des technologies de la santé a poussé ces systèmes à agir au niveau international pour garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits disponibles localement. Ainsi, les pays se doivent d'examiner les mérites des stratégies visant à renforcer ces systèmes de réglementation pouvant aider à gagner en efficacité et en efficience(61).

L'utilisation de la reliance est une tendance émergente en tant que stratégie pour apporter des gains d'efficacité et représente un outil positif pour le renforcement des systèmes de réglementation et de santé nationaux.

La reliance étant un principe central des nouvelles stratégies, sa définition est indispensable. Selon l'OMS, la reliance est :

" L'acte par lequel l'autorité de réglementation d'une juridiction prend en compte et accorde un poids significatif aux évaluations effectuées par une autre autorité de réglementation ou une institution de confiance, ou à toute autre information faisant autorité, pour prendre sa propre

décision. L'autorité compétente reste indépendante, responsable et redevable des décisions prises, même lorsqu'elle s'appuie sur les décisions, les évaluations et les informations d'autrui »(62).

La reliance implique « que le travail effectué est partagé par l'autorité de référence tandis que l'autorité réceptrice utilise ce travail conformément à ses propres connaissances scientifiques et procédures réglementaires et conserve ses propres responsabilités réglementaires »(61).

Ainsi, les ARN qui adoptent des voies de reliance réglementaire peuvent tirer parti du travail effectué par d'autres organismes de réglementation : une ARN peut s'appuyer entièrement ou partiellement sur un processus et/ou une décision d'une autre entité et cela implique l'utilisation de décisions/informations réglementaires produites par une autre partie comme base de ses propres décisions réglementaires.

La procédure de Reconnaissance Mutuelle au sein des pays Européens est un parfait exemple de reliance réglementaire. Cette procédure d'autorisation permet la reconnaissance par des États de l'Union européenne de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament déjà octroyée par un autre État de cette même communauté(63).

L'OMS présente une liste des ARNs identifiées comme Autorité Réglementaire de Référence, présentant de hauts standards d'évaluation (voir *Annexe 4 – Liste des Autorités Nationales Réglementaires Strictes, selon l'OMS(76)*). Les procédures incluant les systèmes de Reliance se reposent essentiellement sur les Agences de Hauts standards référencées par l'OMS.

2. Les acteurs non gouvernementaux du Reliance en AMC

2.1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'Organisation mondiale de la santé est une agence spécialisée de l'Organisation des Nations Unies pour la santé publique créée en 1948. Elle dépend directement du Conseil économique et social des Nations Unies(64).

Dans un objectif d'améliorer la santé d'un point de vue global, l'OMS a récemment publié deux documents essentiels pour le renforcement des systèmes de réglementation des pays, notamment la coopération, la convergence et la transparence en matière de réglementation.

Les Bonnes Pratiques Réglementaires (BPR ou GRP en anglais) et les Bonnes Pratiques de Reliance (GReP), publiées en tant qu'annexes 10 et 11 du 55e rapport du Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques (WHO Technical Report Series 1033)(44) visent à aider les pays dans l'amélioration de la surveillance et la réglementation des médicaments et produits de santé. Ces guidelines promeuvent une meilleure collaboration entre les régulateurs aux niveaux régional et international afin de tirer parti des ressources plus efficacement et de garantir que des produits de santé de qualité parviennent plus rapidement aux populations(65).

2.2. Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS)

L'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) est l'agence de santé internationale spécialisée pour les Amériques, créée en 1902. Elle travaille avec des pays de toute la région pour améliorer et protéger la santé des populations. L'OPS est engagée dans la coopération technique avec ses pays membres pour lutter contre les maladies transmissibles et non transmissibles et leurs causes, pour renforcer les systèmes de santé et pour répondre aux urgences et catastrophes(66).

Cette organisation porte deux chapeaux institutionnels : c'est l'agence de santé spécialisée du système interaméricain et elle sert également de bureau régional pour les Amériques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Pour faire avancer ces objectifs, l'OPS promeut la coopération technique entre les pays et travaille en partenariat avec les ministères de la santé et d'autres agences gouvernementales, les organisations de la société civile, d'autres agences internationales, les universités, les agences de sécurité sociale, les groupes communautaires et d'autres partenaires.

L'OPS compte 35 États membres et quatre membres associés dans la région. Sous leur direction, l'organisation établit les priorités sanitaires régionales et mobilise l'action pour résoudre les problèmes de santé qui ne respectent pas les frontières et qui, dans de nombreux cas, compromettent la durabilité des systèmes de santé(66).

L'importance de renforcer les systèmes de réglementation pour les États aux ressources limitées a également été notée, et l'OPS a été invitée à développer des outils pour mettre en œuvre les fonctions essentielles dans la réglementation des médicaments et autres technologies de la santé(67).

Dans cet objectif de fournir une coopération technique aux États membres dans l'élaboration de politiques, de plans et de stratégies pour garantir l'accès aux médicaments, l'OPS impulse certaines lignes directrices auprès des ARN de la région :

- Développer des cadres juridiques et institutionnels : Dans plusieurs pays de la Région, le cadre juridique et institutionnel du système réglementaire est limité ou inexistant. Cette situation est préoccupante, car elle peut augmenter le risque que la population n'ait pas accès à des médicaments sûrs, efficaces et de qualité, elle doit donc être priorisée et corrigée au plus vite.
- Promouvoir la durabilité et l'efficacité : Les gouvernements et les ARN doivent envisager des moyens d'accroître la durabilité et l'efficacité des systèmes de réglementation. Les éléments et

les stratégies pour lever des fonds suffisants, gagner en autonomie et améliorer le développement institutionnel doivent être évalués et traités si nécessaire.

- Participer aux initiatives d'harmonisation : Les ARN doivent continuer à accroître leur participation aux activités d'harmonisation mondiale et adopter les lignes directrices, adaptées au contexte de leur système de santé.

2.3. FEDEFARMA : Fédération des Industries Pharmaceutiques en AMC

La Fédération des laboratoires pharmaceutiques d'Amérique centrale et des Caraïbes - FEDEFARMA - est une entité syndicale créée dans les années 1970 et regroupe la plupart des entreprises pharmaceutiques de recherche et développement qui commercialisent leurs produits dans la région d'Amérique centrale et des Caraïbes. 19 Laboratoires sont actuellement membres de cette organisation.

Cette organisation a favorisé le développement et l'amélioration de l'activité pharmaceutique, l'adoption officielle des lois et règlements nécessaires au bien de la communauté et fourni une assistance technique aux agences gouvernementales et non gouvernementales, associations professionnelles et universités, dans le domaine pharmaceutique.

Pour remplir ses fonctions et développer ses activités, la structure organisationnelle de FEDEFARMA est composée d'une Assemblée Générale, d'un Conseil d'Administration, d'une Unité d'Exécution, d'un Comité d'Éthique et de Conformité, et de Comités et Sous-Comités de travail(68).

Afin de mener à bien les différentes missions de la fédération, celle-ci est organisée en plusieurs comités de travail, et possède une antenne relais dans chaque pays de la région. Les groupes de travail sont les suivants :

- Comité de la santé publique
- Comité de gestion des Financements de la santé

- Comité des affaires réglementaires
- Comité de compliance
- Comité de gestion de l'environnement
- Comité OTC et produits illicites
- Comité d'amélioration dans l'accès au soin

Les comités sont constitués de bénévoles, représentant des laboratoires pharmaceutiques membres de la fédération, et implantés dans la région.

3. Nouveaux projets d'harmonisations en AMC

3.1. Mécanisme Centraméricain d'Évaluation Conjointe

Les autorités réglementaires nationales (ARN) du Costa Rica, d'El Salvador, du Guatemala, du Honduras, du Nicaragua et du Panama, avec le soutien de l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) et de FedeFarma, ont lancé le Mécanisme Centraméricain d'Évaluation Conjointe des dossiers pharmaceutiques qui vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et des technologies de la santé dans la Région, dont l'élaboration a été initiée en octobre 2019 et rentre en vigueur le 25 Juillet 2022(69).

Cette initiative vise à optimiser les résultats et à renforcer les systèmes de réglementation dans les États disposant de ressources limitées pour remplir les fonctions de réglementation essentielles des médicaments et d'autres technologies(70).

Il s'agit d'une procédure par laquelle les représentants de tous les États Membres forment une commission, dans laquelle ils évaluent à travers un processus technique légal garantissant la conformité du médicament à la législation centraméricaine (RTCA), et aboutit à l'obtention d'un avis technique qui sera joint au processus d'enregistrement sanitaire de chaque pays participant.

Il est important de clarifier qu'il ne s'agit pas d'une autorisation de registre sanitaire, mais d'une pré-évaluation menant à une opinion consensuelle. Cette opinion présentée par la suite à chaque

ARN afin d'initier les procédures d'enregistrement, a pour but d'harmoniser l'évaluation des dossiers entre les différents pays de la zone. Il est vrai que le RTCA régit la réglementation du médicament dans la Région, et pourtant, chaque pays/évaluateur possède son interprétation.

Ainsi cette procédure permet un alignement des requis et observations, et un accès uniforme des médicaments dans chaque pays.

D'un point de vue pratique, les requis pour la constitution du dossier sont les mêmes que pour les procédures classiques d'enregistrement selon le RTCA. Ce dossier pour l'évaluation conjointe est entièrement digital. Celui-ci peut prendre 3 mois avant l'obtention de l'opinion consensuelle, incluant les phases de questions-réponses avec le conseil chargé de l'évaluation(69). Ce conseil est composé de représentants de chaque ARN. Une fois l'opinion positive obtenue, le titulaire présentera le dossier complet d'enregistrement à chaque ARN de la Région, ajoutant l'opinion positive consensuelle, permettant ainsi une autorisation plus rapide et sans observation additionnelle.

À ce jour, il n'existe pas encore de retour d'expérience d'utilisation de ce nouveau procédé. Pour faciliter le bon fonctionnement de cette initiative, les différentes ARNs membres de ce programme devront se montrer ouvertes et disposées à travailler main dans la main, afin de permettre la reconnaissance et surtout l'application de cette opinion commune.

3.2. Optimisation du Reliance

Le développement du Reliance est relativement récent dans la Région. Chaque ARN élabore progressivement des procédures d'enregistrement accélérées en se basant sur les grands principes du Reliance, comme ils peuvent être détaillés dans les outils fournis par l'OMS ou l'OPS (cf l'Annexe 10, Bonnes Pratiques de Reliance (GReP) du 55e rapport du Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques (44)).

Aujourd'hui, le Panamá, le Guatemala et le Salvador comptent une procédure fast-track/homologuée basée sur le Reliance, c'est-à-dire basée sur la reconnaissance de l'évaluation et l'approbation d'un médicament par une autorité réglementaire reconnue comme référente (voir section IV - *Spécificités de chaque pays de la Région AMC*). Certaines de ces procédures ont vu le jour lors de la Pandémie de Covid-19 (2020-2022), comme au Guatemala, poussé par une nécessité d'optimiser l'enregistrement des médicaments, dans un contexte de ressources limitées.

Le Costa Rica élabore une procédure qui pourrait être mise en place dès le début d'année 2023(71). Quant au Nicaragua et au Honduras, à ce jour, il n'existe pas de procédure basée sur le Reliance.

3.3. E-Labeling

L'organisme FedeFarma a élaboré une proposition au sujet de l'implémentation d'un étiquetage électronique des produits pharmaceutiques dans la Région, appelé e-labelling.

Actuellement, lorsqu'un patient, un professionnel de la santé ou toute personne intéressée souhaite connaître les informations de prescription approuvées pour un produit, il peut recourir à l'examen de la notice papier dans le conditionnement secondaire.

Les notices dans les boîtes des médicaments peuvent avoir plusieurs limites. Elles peuvent ne pas contenir les informations de sécurité les plus récentes approuvées par les ARNs, dont l'implémentation peut prendre environ 9 à 12 mois et arriver aux pharmacies avec des délais d'importation, de distribution et de la rotation des stocks au niveau des distributeurs et des pharmacies. Les e-labellings au contraire pourraient être mis à jour et disponibles en ligne dès leur approbation, permettant une accessibilité immédiate aux informations de sécurité pour les patients et professionnels de la santé(72).

Ainsi FedeFarma propose la mise en place du e-labelling comme source d'information actualisée officielle, accessible à toute personne nécessitant une information de sécurité du produit. Le dispositif pourrait être un code à scanner depuis un smartphone (par exemple, QR ou datamatrix) menant sur le site web de l'information de sécurité actualisée(73).

L'objectif principal est la promotion du renforcement et des capacités des ARNs de la région d'Amérique centrale et de la République dominicaine par l'adoption de normes régionales harmonisées sur la numérisation des informations de sécurité des produits pharmaceutiques, ainsi améliorant l'accessibilité et la transparence pour toutes les parties intéressées.

De manière plus concrète, FedeFarma pousse les actions suivantes auprès des ARNs(73) :

- La mise en place d'une plate-forme numérique commune pour la publication d'informations de sécurité de produits pharmaceutiques basée sur le modèle CIMA-AEMPS (ARN d'Espagne), en maximisant les actions conjointes de partage de technologie.
- Obtenir une flexibilité réglementaire permettant de disposer d'une Notice physique ou numérique.
- Aspirer à une évaluation conjointe, harmonisée, des informations de sécurité des produits pharmaceutiques (résumés des caractéristiques du produit et notices).

L'élaboration de cette initiative se base sur le respect des principes de Bonnes Pratiques Réglementaires, promouvant des outils de surveillance des produits pharmaceutiques en tant qu'élément central de la performance et de la durabilité du système de santé(74). Elle est également conforme aux principes clés de l'étiquetage électronique de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)(75):

- L'étiquetage électronique a pour but de fournir une information complète et exhaustive sur les produits pharmaceutiques agréés par l'autorité réglementaire. Elles ne seront pas utilisées à des fins promotionnelles et doivent être publiées sous forme d'informations accessibles et ouvertes.
- L'étiquetage électronique fournit des informations sur les produits pharmaceutiques qui se prêtent à l'analyse et qui peuvent être utilisées pour faciliter l'étude des caractéristiques des médicaments dans une région.

- L'étiquetage électronique permettra une gestion efficace des informations sur les produits lors des procédures réglementaires afin de faciliter la fourniture d'informations exactes, fiables et à jour aux patients et aux professionnels de la santé.
- L'étiquetage électronique peut être disponible pour être utilisé avec d'autres systèmes de santé électroniques tels que les dossiers de prescription électroniques et numériques.
- Les formats tels que PDF, Word ou d'autres formats de texte libre ne sont pas considérés comme des étiquetages électroniques car ils n'offrent pas les avantages énumérés ci-dessus.

Cette innovation technologique peut être un réel bénéfice pour les patients :

- Les informations sur les produits sont disponibles plus rapidement.
- Source d'information validée pour consultation et avec de meilleures caractéristiques de lisibilité.
- Il peut être configuré pour répondre aux besoins des patients souffrant de déficiences visuelles et auditives.
- Les informations peuvent être disponibles en plusieurs langues.

À ce jour, ce projet est en cours d'élaboration par FedeFarma et est présenté aux différentes ARNs de la Région.

VI. Conclusion

Ces dernières années, la région d'Amérique Centrale a connu un fort développement économique accompagnant un développement de ses structures démocratiques et sociales. Les systèmes de santé ont également suivi les mêmes progrès. Le rôle primordial que jouent les systèmes réglementaires nationaux dans la santé publique et le développement économique est de plus en plus reconnu. Le renforcement du système de réglementation est une priorité depuis la création en 1998 du Réseau panaméricain pour l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique (PANDRH), au sein duquel les États membres de l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) travaillent ensemble pour soutenir la convergence et l'harmonisation des pratiques réglementaires.

À ce jour, les Autorités Réglementaires de chaque pays reconnaissent un Règlement Technique d'Amérique Centrale (RTCA), encadrant uniquement les médicaments à usage humain de synthèse chimique. Ce règlement permet certes la préparation d'un dossier d'enregistrement commun quant aux requis techniques, mais le manque de précision de ces textes légaux laisse libre à interprétation subjective de chaque ARN l'application de ce texte réglementaire.

Au-delà du RTCA, chaque ARN possède ces propres règlements encadrant le médicament sur les thématiques non abordées par le RTCA. De nos jours, les réglementations nationales ont une tendance évolutive extrêmement rapide, poussées par des mouvements politiques désireux de promouvoir des systèmes de santé plus efficaces. Émerge de ces changements un renforcement des systèmes réglementaires, tel que des mécanismes de coopération et de reconnaissance interinstitutionnelle des autorités nationales de régulation. Mais ces évolutions rapides accompagnées d'implémentations immédiates pour certaines, créent un contexte réglementaire confus. De plus, le RTCA n'encadre que les médicaments de synthèse chimique, excluant les médicaments biologiques et biosimilaires de ces thématiques d'harmonisation, et donc laissant de grands travaux en perspectives.

De nombreuses initiatives d'harmonisation et d'amélioration d'accès aux médicaments furent promues pendant la pandémie de Covid-19 : mise en place de systèmes de Reliance ; digitalisation

des procédures ; acceptation des signatures électroniques pour certain pays ; facilitation du contact avec les autorités réglementaires ; et d'autres...

Toutes ces mesures dépeignent le souhait de chaque ARN, de chaque pays, de mettre à disposition de leur population une structure et un fonctionnement d'un système de santé compétant, assurant la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments.

Annexe 1 – Mentions spéciales Conditionnement secondaire

ANEXO 1

Leyendas especiales

- 1. Tartrazina (uso oral).** No administrar a personas alérgicas a la tartrazina.
- 2. Alcohol bencílico (uso parenteral).** Contiene alcohol bencílico, no administrar a niños menores de seis (6) meses.
- 3. Tetraciclinas.** No administrar a niños menores de ocho (8) años, ni durante el embarazo o lactancia.
- 4. Ácido acetyl salicílico.** No administrar a niños menores de doce (12) años con varicela o gripe.
- 5. Acetaminofén (paracetamol).** No administrar más de cinco (5) veces al día la dosis recomendada, ni por más de cinco (5) días consecutivos a niños, ni por más de diez (10) días consecutivos a adultos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico.
- 6. Aspartame (uso oral).** Contiene fenilalanina, precaución en pacientes fenilcetonúricos.
- 7. Opio, loperamida o difenoxilato (indicados en diarreas).** Contraindicado en niños menores de dos (2) años. Precaución en embarazo y lactancia.

FIN DEL REGLAMENTO TÉCNICO

Annexe 2 – Template présentation des Études de Stabilité

Nombre Producto terminado / Name of Finish Product
Informe de Estabilidad/Stability Report

	Lote/Batch 1	Lote/Batch 2	Lote/Batch 3
Descripción de la forma farmacéutica/ Description of the dosage form			
Descripción del empaque primario/ primary packaging description			
Principio activo y concentración/ Active ingredient and strength			
Fórmula / formula			
Tamaño de lote/ Batch size (Film coated tablets / Comprimidos recubiertos)			
Tipo de lote (industrial o piloto) / Batch Type (industrial or pilot)			
Fecha de Manufactura (m/d/a) / Date of Manufacture (m/d/y)			
Fecha de inicio del estudio/ Study starting date			
Fecha de finalización del estudio / Ending date of the study (condiciones aceleradas / accelerated conditions)			
Condiciones de almacenamiento del estudio/ Study storage conditions			
Pruebas analíticas / Analytical Test			
Nombre y país de fabricante/ Name and country of manufacturer			
Nombre y país del titular/ Name and country of the holder			
Nombre y país del empacador / Name and packaging site			
Compañía y país en el que se realizó el estudio/Company name and country who performed the study			
Condiciones de almacenamiento en etiquetado/ Storage conditions in the package			
Conclusiones/ Conclusions			

Firma del responsable/responsible signature:

Sello del Laboratorio/Laboratory seal:

Fórmula / Formule

Ingredientes / Ingrédients	Cantidad (mg) / Quantité	Función / Fonction	Especificación / Spécifications

ESTUDIO DE ESTABILIDAD / ETUDE DE STABILITE
Nombre Producto Terminado / Nom du Produit Fini

Lote/Lot	condiciones Temperatura/humedad / Condition Température/Humidité						
Pruebas/Tests	Especificaciones /Spécifications	Inicial / Initial	6 meses / mois	12 meses / mois	18 meses / mois	24 meses / mois	36 meses / mois
Aspecto / Aspect							
Masa Media (mg) / Masse moyenne (mg)							
Desintegración / Désintégration							
Contenido de agua / Contenu en Eau							
Calidad microbiológica / Qualité microbiologique							
Contenido de principios activos / Teneur en Principes Actifs							
Uniformidad de contenido / Uniformité du contenu							
Disolución / Dissolution							
Impurezas / Impuretés							

Annexe 3 - Essais physiques, chimiques et microbiologiques(35)

Forme Pharmaceutique	Essais
Comprimés pelliculés	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques • Masse moyenne • Friabilité • Résistance à la rupture • Désintégration • Teneur en eau • Identification du ou des principes actifs • Uniformité des unités posologiques : variation de la masse et uniformité du contenu. • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Dissolution • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Numération microbienne
Gélules	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques de la gélule et de son contenu • Masse moyenne • Désintégration • Teneur en eau • Identification du ou des principes actifs • Uniformité des unités posologiques • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Dissolution • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Numération microbienne
Solutions ou émulsions (orales ou topiques)	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques • Volume • pH • Densité relative ou masse spécifique • Viscosité • Teneur en alcool • Identification du ou des principes actifs • Uniformité des unités posologiques • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Numération microbienne
Suspensions (orales ou topiques)	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques • Volume • pH • Densité relative ou masse spécifique • Viscosité • Teneur en alcool • Identification du ou des principes actifs • Uniformité des unités posologiques • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Dissolution • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Numération microbienne
Solutions, émulsions ou suspensions (injections stériles, ophtalmiques ou otiques)	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques • Volume • pH • Identification du ou des principes actifs • Uniformité des unités posologiques • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Stérilité • Endotoxines bactériennes (injectables uniquement)

<p>Poudres ou granulés (oral ou topique)</p> <p>Poudres ou granulés (oral ou topique) pour reconstituer</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques (avec ou sans reconstituer) • Teneur en eau • Temps de reconstitution • Uniformité des unités posologiques • Volume • Variation de masse • pH • Identification du ou des principes actifs • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Numération microbienne
<p>Poudres pour reconstituer (injectable)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques (avec ou sans reconstituer) • Teneur en eau • Temps de reconstitution • pH • Particules visibles • Volume • Identification du ou des principes actifs • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Stérilité • Endotoxines bactériennes (injectables uniquement)
<p>Crèmes, onguents, pâtes et gels (topiques)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques • Volume • pH • Teneur en eau • Identification du ou des principes actifs • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Particules métalliques • Stérilité
<p>Suppositoires (rectaux, urétraux et vaginaux) et suppositoires vaginaux en comprimés ou gélules</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques • Masse moyenne • Désintégration • Temps de fusion • Identification du ou des principes actifs • Uniformité des unités posologiques : variation de la masse et uniformité du contenu. • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Dissolution • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Numération microbienne
<p>Aérosols, sprays et inhalateurs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques • Volume • Nombre de dose par contenant • pH • Identification du ou des principes actifs • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Uniformité des unités posologiques • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Vitesse de libération des doses • Test de fuite (si contenant dose) • Quantité de libération (si contenant est à libération continue) • Test de pression (si contenant est à libération continue) • Numération microbienne

Systèmes transdermiques et pansements ou rubans adhésifs	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques • Masse moyenne • Identification du ou des principes actifs • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Uniformité des unités posologiques : variation de la masse et uniformité du contenu. • Libération de médicament (dissolution, uniquement dans les systèmes transdermiques) • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Numération microbienne
Implants	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques organoleptiques • Masse moyenne • Uniformité des unités posologiques • Identification du ou des principes actifs • Évaluation de concentration, efficacité ou activité du ou des principes actifs • Impuretés : produits de dégradation ou substances relatives • Numération microbienne

Annexe 4 – Liste des Autorités Nationales Réglementaires Strictes, selon l’OMS(76)

Australia	Germany	Netherlands
Austria	Greece	Poland
Belgium	Hungary	Portugal
Bulgaria	Iceland	Romania
Canada	Ireland	Slovakia
Croatia	Italy	Slovenia
Cyprus	Japan	Spain
Czech Republic	Latvia	Sweden
Denmark	Liechtenstein	Switzerland
Estonia	Lithuania	United Kingdom
Finland	Luxembourg	United States of America
France	Malta	Norway

BIBLIOGRAPHIE

1. Chaganti P. A practical overview of requirements for drug registration in Latin America. [citado 2 de marzo de 2022]; Disponible en: https://www.academia.edu/7944636/A_practical_overview_of_requirements_for_drug_registration_in_Latin_America
2. Latin America: High-Tech Manufacturing on the Rise, but Outpaced by East Asia [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/5902/20150627201541/http://www.nsf.gov/statistics/infbrief/nsf02331/>
3. InFigures Latin America 2022 [Internet]. PharmaBoardroom. [citado 22 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pharmaboardroom.com/country-reports/infigures-latin-america-2022/>
4. WHO_EDM_2003.2.pdf [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68391/WHO_EDM_2003.2.pdf;jsessionid=E1C2C8B4D3227B42FC03678572D06AD7?sequence=1
5. Vargas V, Rama M, Singh R. Pharmaceuticals in Latin America and the Caribbean: Players, Access, and Innovation Across Diverse Models [Internet]. World Bank; 2022 [citado 22 de junio de 2022]. Disponible en: <http://elibrary.worldbank.org/doi/book/10.1596/36871>
6. Chaganti P. A practical overview of requirements for drug registration in Latin America. [citado 2 de marzo de 2022]; Disponible en: https://www.academia.edu/7944636/A_practical_overview_of_requirements_for_drug_registration_in_Latin_America
7. carte_amerique.jpg (970x1460) [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.cartograf.fr/continent/amerique/carte_amerique.jpg
8. Larousse É. Amérique centrale - LAROUSSE [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.larousse.fr/encyclopedie/autre-region/Am%C3%A9rique_centrale/105172
9. Télécharger Vecteur Amérique Centrale Carte gratuitement [Internet]. Vecteezy. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://fr.vecteezy.com/art-vectoriel/147469-vecteur-amerique-centrale-carte>
10. Amérique centrale. En: Wikipédia [Internet]. 2022 [citado 23 de junio de 2022]. Disponible en: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Am%C3%A9rique_centrale&oldid=194404359
11. Amérique centrale - Définition et Explications [Internet]. Techno-Science.net. [citado 23 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Amerique-centrale.html>
12. Salud en las Américas 2012 - Health Systems and Social Protection in Health [Internet]. [citado 19 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www3.paho.org/salud-en-las-americas-2012/index.php?option=com_content&view=article&id=59:health-systems-and-social-protection-in-health&Itemid=164&lang=en

13. Determinantes sociales de la salud - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 23 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/determinantes-sociales-salud>
14. Pharmaceutiques, tendances en France et dans le monde | Atradius [Internet]. [citado 22 de junio de 2022]. Disponible en: <https://atradius.fr/rapports/les-tendances-du-secteur-pharmaceutique-en-france-et-dans-le-monde-en-2022.html>
15. OPHSSMT210005_spa.pdf [Internet]. [citado 23 de junio de 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53794/OPHSSMT210005_spa.pdf?sequence=3&isAllowed=y
16. RTCA 11.03.64:19 [Internet]. [citado 19 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://members.wto.org/crnattachments/2020/TBT/CRI/20_0639_00_s.pdf
17. Resolución No. 333-2013 | Aprueba RTCA 11.03.59:11 Medicamento Uso Humano. Registro Sanitario – SIECA [Internet]. [citado 19 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.sieca.int/index.php/download/resolucion-no-333-2013-aprueba-rtca-11-03-5911-productos-farmaceuticos-medicamentos-uso-humano-requisitos-de-registro-sanitario/>
18. ICH Official web site : ICH [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/mission>
19. EECO-Regulatory-Guide_French.pdf [Internet]. [citado 23 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.psi.org/wp-content/uploads/2019/03/EECO-Regulatory-Guide_French.pdf
20. AVIS AUX DEMANDEURS RELATIF AUX CERTIFICATS D'EXPORTATION DE MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.entreprises.cci-paris-idf.fr/documents/20152/137470/Avis-aux-demandeurs-export.pdf/b5b86967-f88b-4e38-bcc4-a43428adce41>
21. qas_certif_scheme_2011.pdf [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/certification/qas_certif_scheme_2011.pdf
22. Good manufacturing practice | European Medicines Agency [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice#regulatory-expectations-and-gmp-certificates-during-covid-19-pandemic-section>
23. EMA. Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19>
24. Eudra GMP - Public Layout [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do>

25. reglamento_productos_farmaceuticos.pdf [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: http://www.mineco.gob.gt/sites/default/files/pdfs/reglamento_productos_farmaceuticos.pdf
26. Répertoire des médicaments - ANSM [Internet]. [citado 10 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/repertoire-des-medicaments>
27. EMA. Product-information templates - Human [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-templates-human>
28. Nomenclature [Internet]. IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://iupac.org/what-we-do/nomenclature/>
29. PubChem. PubChem [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
30. rtca_11_03_3906_productos_farmaceuticos_metodos_analiticos.pdf [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/rtca/rtca_11_03_3906_productos_farmaceuticos_metodos_analiticos.pdf
31. rtca_11_01_02:04_PRODUCTOS FARMACEUTICOS. ETIQUETADO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: http://www.puntofocal.gov.ar/notific_otros_miembros/cri15_t.pdf
32. Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products. 2006;20.
33. World Health Organization. Forty-third report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 2009;161.
34. ESTUDIOS-DE-ESTABILIDAD-DE-MEDICAMENTOS-PARA-USO-HUMANO.-RTCA11.01.04-10.pdf [Internet]. [citado 11 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://arsa.gob.hn/public/archivos/ESTUDIOS-DE-ESTABILIDAD-DE-MEDICAMENTOS-PARA-USO-HUMANO.-RTCA11.01.04-10.pdf>
35. RTCA 11.03.47.07.pdf [Internet]. [citado 6 de junio de 2022]. Disponible en: <https://comercioinversionguate.gob.gt/media/uploads//RTCA%2011.03.47.07.pdf>
36. Administrator. Estructura del Ministerio de Salud [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/sobre-ministerio/estructura-organizacional>
37. Administrator. Registro de productos de interés sanitario [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/tramites-ms/registro-de-productos-de-interes-sanitario-ms>
38. ABC_Registrelo.pdf [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: https://registrelo.go.cr/cfm/plantillas/ms/ABC_Registrelo.pdf

39. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. [citado 13 de julio de 2022]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=77461&nValor3=97091&strTipM=TC
40. Departamento de Regulacion y Control de Productos Farmaceuticos y Productos Afines [Internet]. [citado 15 de julio de 2022]. Disponible en: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/component/content/?view=featured>
41. Norma Técnica 65-2010 Guatemala - Registro Sanitario de Referencia [Internet]. Disponible en: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/legislacion-vigente/normas-tecnicas?download=45%3AAno-65-2010>
42. Norma Técnica 077-2021 - Homolación de REgistro Sanitario [Internet]. Disponible en: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/legislacion-vigente/normas-tecnicas?download=285%3Anorma-tecnica-77-2021-version-4>
43. NT 77-2022 Homologados incluyendo autoridades reguladoras (OPS-OMS) [Internet]. Disponible en: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/legislacion-vigente/normas-tecnicas?download=285%3Anorma-tecnica-77-2021-version-4>
44. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs>
45. ¿Quiénes somos? - Emprendedores Arsa [Internet]. 2022 [citado 22 de julio de 2022]. Disponible en: <https://emprendedores.arsa.hn/quienes-somos/>
46. MRS-L01. Nuevo/Renovación de Registro Sanitario de Medicamento de Uso Humano [Internet]. Google Docs. [citado 22 de julio de 2022]. Disponible en: https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScSU-pGfverLVV4q63g2qiv8dkhJBX5po9ABuYNR5ESoxEQg/viewform?usp=embed_facebook
47. Dirección de Farmacia [Internet]. [citado 22 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Direcci%C3%B3n-General-de-Regulaci%C3%B3n-Sanitaria/Direcci%C3%B3n-de-Farmacia/>
48. Resolución 333-2013 (COMIECO LXVI) Registro y RUA Medicamentos [Internet]. [citado 22 de julio de 2022]. Disponible en: [https://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Direcci%C3%B3n-General-de-Regulaci%C3%B3n-Sanitaria/Direcci%C3%B3n-de-Farmacia/Resoluciones-COMIECO/Resoluci%C3%B3n-333-2013-\(COMIECO-LXVI\)-Registro-y-RUA-Medicamentos/](https://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Direcci%C3%B3n-General-de-Regulaci%C3%B3n-Sanitaria/Direcci%C3%B3n-de-Farmacia/Resoluciones-COMIECO/Resoluci%C3%B3n-333-2013-(COMIECO-LXVI)-Registro-y-RUA-Medicamentos/)
49. Video tutorial de karplus [Internet]. [citado 22 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.ni/index.php/component/allvideoshare/video/latest/video-tutorial-de-karplus>
50. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas | Ministerio de Salud de la República de Panamá [Internet]. [citado 28 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pa/direccion/direccion-nacional-de-farmacia-y-drogas>

51. COMUNICADO N° 008-DNFD/2022 18 de marzo de 2022 USUARIOS DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS.
52. Panamá Digital [Internet]. [citado 28 de julio de 2022]. Disponible en: <https://tramites-minsa.panamadigital.gob.pa/SIRFAD/FORMULARIOS/PUBLICAS/wfrmLogin.aspx>
53. COMUNICADO N° 005-DNFD/2022 04 de marzo de 2022.
54. Resolución número 126 del 16 de julio de 2021_RTCA - Panamá.
55. Instituto Especializado de Análisis de la Universidad de Panamá dispone de 4.9 millones para reforzar proyectos | La Universidad [Internet]. [citado 2 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://launiversidad.up.ac.pa/node/2520>
56. Decreto Ejecutivo No.869 del 27 de octubre de 2021.
57. Misión [Internet]. [citado 5 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/institucion-m/filosofia-m/mision-dnm>
58. Estructura Organizacional [Internet]. [citado 5 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/institucion-m/estructura-organizacional>
59. Reglamento General de la Ley de Medicamentos [Internet]. [citado 5 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/normativa-m/reglamentosdnm-m/reglamento-ley-de-medicamentos>
60. GUÍA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVO REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTO - PDF Free Download [Internet]. [citado 12 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://docplayer.es/54022230-Guia-del-usuario-para-la-inscripcion-de-nuevo-registro-sanitario-de-medicamento.html>
61. PAHO. REGULATORY RELIANCE PRINCIPLES [Internet]. 2018. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51549/PAHOHSS19003_eng.pdf
62. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization: seventy-fifth report [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citado 8 de septiembre de 2022]. (WHO technical report series;1043). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/362194>
63. Procédure de reconnaissance mutuelle - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/procedure-de-reconnaissance-mutuelle>
64. Site officiel de l'Organisation mondiale de la Santé [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/fr>
65. WHO Publishes new guidance to promote Strong, Efficient and Sustainable Regulatory Systems [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/29-04-2021-who-publishes-new-guidance-to-promote-strong-efficient-and-sustainable-regulatory-systems>

66. Who We Are - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/who-we-are>
67. La Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica conmemora su 20 aniversario en El Salvador - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 23 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/27-10-2018-red-panamericana-para-armonizacion-reglamentacion-farmaceutica-conmemora-su-20>
68. FEDEFARMA - Quienes somos [Internet]. Fedefarma. [citado 11 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://fedefarma.org/quienes-somos/>
69. GUÍA PARA PRESENTAR SOLICITUD DE EVALUACIÓN CONJUNTA DE EXPEDIENTE DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://arsa.gob.hn/public/archivos/C02-RS-03-UR_PF.GUI01%20v01.pdf
70. Senes M, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS | Países de Centroamérica lanzan un mecanismo de evaluación conjunta de medicamentos [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2019 [citado 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15515:central-american-countries-launch-a-mechanism-for-the-joint-evaluation-of-medicines&Itemid=39594&lang=es#gsc.tab=0
71. User S. Ministerio de Salud firma decreto que permite homologar los registros sanitarios de los medicamentos [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. [citado 13 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/52-noticias-2022/1333-ministerio-de-salud-firma-decreto-que-permite-homologar-los-registros-sanitarios-de-los-medicamentos>
72. K R, R T, D A, F B, H F, C G, et al. Creating E-Labeling Platforms: An Industry Vision. Clin Pharmacol Ther [Internet]. octubre de 2020 [citado 15 de septiembre de 2022];108(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32337707/>
73. Borrador de propuesta para la implementación en Centroamérica y Rep. Dominicana. Revisión al 07Octubre2020..DOC [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://fedefarma.sharepoint.com/:w:/r/sites/CHAPTERRegulatorioCOMUNIDADEXPERTOSRegulatorioEquipoFEDEFARMA/_layouts/15/doc2.aspx?sourcedoc=%7Bf1d80076-9bc7-4147-bd68-73e0a36c3e91%7D&action=view&wdAccPdf=0&wdparaid=70C87F96&cid=473bf7dc-2c6f-4580-a079-4722b4989f7f
74. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Rev Inst Med Trop São Paulo. junio de 2008;50(3):144-144.
75. Electronic product information for human medicines in the EU: key principles. :18.
76. List of Stringent Regulatory Authorities [Internet]. [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.