

## II

*(Communications)*COMMUNICATIONS PROVENANT DES INSTITUTIONS, ORGANES ET  
ORGANISMES DE L'UNION EUROPÉENNE

## COMMISSION EUROPÉENNE

**Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures**

*(2013/C 223/01)***Table des matières**

	<i>Page</i>
1. INTRODUCTION .....	3
2. ORIENTATIONS CONCERNANT LA PROCÉDURE DE TRAITEMENT DES MODIFICATIONS .....	3
2.1. Modifications mineures de type IA .....	4
2.1.1. Notifications de modifications de type IA .....	4
2.1.2. Examen de modifications de type IA dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle	5
2.1.3. Examen de modifications de type IA dans le cadre de la procédure purement nationale .....	5
2.1.4. Examen de modifications de type IA dans le cadre de la procédure centralisée .....	6
2.2. Modifications mineures de type IB .....	6
2.2.1. Notification de modifications de type IB .....	6
2.2.2. Examen de modifications de type IB dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle	7
2.2.3. Examen de modifications de type IB dans le cadre de la procédure purement nationale .....	7
2.2.4. Examen de modifications de type IB dans le cadre de la procédure centralisée .....	8
2.3. Modifications majeures de type II .....	8
2.3.1. Demandes de modifications de type II .....	9
2.3.2. Examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle	9
2.3.3. Résultat de l'examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle .....	10
2.3.4. Examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure purement nationale .....	11
2.3.5. Résultat de l'examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure purement nationale .....	11
2.3.6. Examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure centralisée .....	11

	<i>Page</i>
2.3.7. Résultat de l'examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure centralisée . . .	12
2.4. Extensions . . . . .	12
2.4.1. Soumission des demandes d'extension . . . . .	12
2.4.2. Examen des demandes d'extension dans le cadre d'une procédure nationale . . . . .	13
2.4.3. Examen des demandes d'extension dans le cadre de la procédure centralisée . . . . .	13
2.5. Vaccins antigrippaux humains . . . . .	13
2.5.1. Demandes de modifications pour l'actualisation annuelle de vaccins antigrippaux humains . . .	13
2.5.2. Examen des demandes de modification dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle	14
2.5.3. Examen des demandes de modification dans le cadre de la procédure purement nationale . . .	14
2.5.4. Examen des demandes de modification dans le cadre de la procédure centralisée . . . . .	14
2.6. Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité . . . . .	14
2.7. Déclaration de conformité au titre du règlement pédiatrique . . . . .	15
3. ORIENTATIONS CONCERNANT LA PROCÉDURE DE RÉPARTITION DES TÂCHES . . . . .	15
3.1. Demande de modification(s) dans le cadre de la répartition des tâches . . . . .	16
3.2. Examen des demandes de répartition des tâches ne portant pas sur des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure centralisée . . . . .	16
3.3. Résultat de l'examen des demandes de répartition des tâches ne portant pas sur des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure centralisée . . . . .	16
3.4. Examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure centralisée . . . . .	17
3.5. Résultat de l'examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure centralisée . . . . .	17
4. ANNEXE . . . . .	18

## 1. INTRODUCTION

Le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires <sup>(1)</sup> (ci-après le règlement «Modifications») régit la procédure applicable à la modification des autorisations de mise sur le marché. Il a été modifié par le règlement (UE) n° 712/2012 de la Commission <sup>(2)</sup>.

Conformément à l'article 4, paragraphe 1, du règlement «Modifications», la Commission a pour mission d'établir des lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications, le déroulement des procédures visées aux chapitres II, II bis, III et IV dudit règlement, ainsi que la documentation à soumettre en application de ces procédures.

Les présentes lignes directrices s'appliquent aux modifications des autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires accordées conformément au règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil <sup>(3)</sup>, aux directives du Parlement européen et du Conseil 2001/82/CE <sup>(4)</sup> et 2001/83/CE <sup>(5)</sup>, ainsi qu'à la directive 87/22/CEE du Conseil <sup>(6)</sup>. Elles visent à faciliter l'interprétation et l'application du règlement «Modifications» en donnant des précisions sur l'application des procédures appropriées et en décrivant toutes les étapes à suivre, depuis la soumission d'une demande de modification jusqu'au résultat final de la procédure.

En outre, l'annexe des présentes lignes directrices détaille les caractéristiques de la classification des modifications dans les catégories suivantes, définies à l'article 2 du règlement «Modifications»: modifications mineures de type IA, modifications mineures de type IB et modifications majeures de type II. Le cas échéant, des précisions sont apportées sur les données scientifiques à communiquer pour des modifications spécifiques et sur la façon dont ces données doivent être documentées. L'annexe des présentes lignes directrices sera mise à jour régulièrement en tenant compte des recommandations formulées conformément à l'article 5 du règlement «Modifications» et des progrès scientifiques et techniques.

Les définitions utiles aux fins des présentes lignes directrices figurent dans les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE, dans le règlement (CE) n° 726/2004 ainsi que dans le règlement «Modifications». Par ailleurs, pour les besoins des présentes lignes directrices, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché appartenant à la même société mère ou au même groupe de sociétés et les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ayant conclu des accords ou exerçant des pratiques concertées pour la mise sur le marché d'un médicament doivent être considérés comme le même titulaire de l'autorisation de mise sur le marché <sup>(7)</sup> (ci-après le «titulaire»).

Toute référence, dans les présentes lignes directrices, à la «procédure centralisée» doit s'entendre comme une référence à la procédure d'octroi des autorisations de mise sur le marché définie dans le règlement (CE) n° 726/2004. Toute référence à

la «procédure de reconnaissance mutuelle» doit s'entendre comme une référence à la procédure d'octroi des autorisations de mise sur le marché définie dans la directive 87/22/CEE, dans les articles 32 et 33 de la directive 2001/82/CE et dans les articles 28 et 29 de la directive 2001/83/CE. Les autorisations de mise sur le marché accordées à la suite d'une saisine en vertu des articles 36, 37 et 38 de la directive 2001/82/CE ou des articles 32, 33 et 34 de la directive 2001/83/CE ayant conduit à une harmonisation complète doivent également être considérées comme des autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure de reconnaissance mutuelle. Toute référence à la «procédure purement nationale» doit s'entendre comme une référence à la procédure par laquelle un État membre délivre une autorisation de mise sur le marché conformément à l'acquis en dehors de la procédure de reconnaissance mutuelle.

Dans les présentes lignes directrices, toute référence aux «États membres concernés», conformément à l'article 2, paragraphe 6, du règlement «Modifications», doit s'entendre comme une référence à chaque État membre dont l'autorité compétente a accordé une autorisation de mise sur le marché pour le médicament en question. Toute référence aux «autres États membres concernés» doit s'entendre comme une référence à tous les États membres concernés à l'exception de l'État membre de référence. Toute référence à l'«autorité nationale compétente» doit s'entendre comme une référence à l'autorité qui a accordé une autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure purement nationale.

Toute mention de l'«Agence» dans les présentes lignes directrices fait référence à l'Agence européenne des médicaments.

## 2. ORIENTATIONS CONCERNANT LA PROCÉDURE DE TRAITEMENT DES MODIFICATIONS

Une autorisation de mise sur le marché définit les conditions auxquelles la mise sur le marché d'un médicament est autorisée dans l'Union européenne. Elle comprend:

- i) une décision de l'autorité concernée accordant l'autorisation de mise sur le marché; et
- ii) un dossier technique contenant les données soumises par le demandeur conformément à l'article 12, paragraphe 3, aux articles 13 et 14 ainsi qu'à l'annexe I de la directive 2001/82/CE, à l'article 8, paragraphe 3 et aux articles 9 à 11, ainsi qu'à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, à l'article 6, paragraphe 2, et à l'article 31, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 ou à l'article 7 du règlement (CE) n° 1394/2007.

Le règlement «Modifications» régit les procédures applicables en matière de modification de la décision octroyant l'autorisation de mise sur le marché et du dossier technique.

Cependant, dans le cas des médicaments à usage humain, l'introduction, dans l'étiquetage ou la notice, de modifications qui ne sont pas liées au résumé des caractéristiques du produit n'est pas soumise aux procédures prévues par le règlement «Modifications». En application de l'article 61, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, ces modifications doivent être notifiées aux autorités compétentes concernées et peuvent être mises en œuvre si celles-ci n'émettent pas d'objection dans un délai de 90 jours.

<sup>(1)</sup> JO L 334 du 12.12.2008, p. 7.

<sup>(2)</sup> JO L 209 du 4.8.2012, p. 4.

<sup>(3)</sup> JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

<sup>(4)</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 1.

<sup>(5)</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

<sup>(6)</sup> JO L 15 du 17.1.1987, p. 38.

<sup>(7)</sup> JO C 229 du 22.7.1998, p. 4.

Les présentes lignes directrices concernent les catégories suivantes de modifications qui sont définies à l'article 2 du règlement «Modifications»:

- modifications mineures de type IA,
- modifications mineures de type IB,
- modifications majeures de type II,
- extensions,
- mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité.

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché peuvent s'adresser à l'État membre de référence, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence <sup>(1)</sup> pour poser toute question concernant une demande spécifique de modification qu'ils comptent déposer prochainement. Le cas échéant, une discussion peut être organisée avec l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence préalablement à la soumission d'une demande, en vue d'obtenir de plus amples conseils sur la réglementation applicable ou la procédure à suivre.

Il convient de noter que, lorsqu'un groupe de modifications comporte différents types de modifications, il doit être soumis et sera traité en fonction du type de modification qui appartient à la catégorie la plus «élevée». Par exemple, un groupe consistant en une extension et en une modification majeure de type II sera traité en tant que demande d'extension, tandis qu'un groupe comprenant des modifications mineures de type IB et de type IA sera traité en tant que notification de type IB.

Lorsqu'il est fait référence, dans les présentes lignes directrices, à la soumission de notifications ou de demandes de modifications, le nombre d'exemplaires à fournir sera rendu public pour chaque type de procédure soit par l'Agence, en ce qui concerne la procédure centralisée, soit par les groupes de coordination institués par l'article 31 de la directive 2001/82/CE relative aux médicaments vétérinaires et par l'article 27 de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain (ci-après les «groupes de coordination»), en ce qui concerne la procédure de reconnaissance mutuelle, soit par l'autorité nationale compétente en ce qui concerne la procédure purement nationale.

Le formulaire de demande de modification d'une autorisation de mise sur le marché relative à des médicaments (à usage humain et vétérinaire) est disponible à l'adresse: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm).

Toute information liée à la mise en œuvre d'une modification donnée doit être communiquée sans délai par le titulaire à la demande de l'autorité compétente.

### 2.1. Modifications mineures de type IA

La présente section donne des orientations concernant l'application des articles 7, 8, 11, 13 bis, 13 quinquies, 13 sexies, 14, 17, 23 et 24 du règlement «Modifications» dans le cas des modifications mineures de type IA.

<sup>(1)</sup> Dans ce contexte, il est question de l'«État membre de référence» dans le cas de médicaments autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle. Il est question de l'«autorité nationale compétente» dans le cas de médicaments autorisés selon la procédure purement nationale. Il est question de l'Agence dans le cas de médicaments autorisés selon la procédure centralisée.

Le règlement «Modifications» et l'annexe des présentes lignes directrices contiennent une liste des changements à considérer comme des modifications mineures de type IA. De telles modifications mineures ne requièrent pas d'autorisation préalable, mais doivent être notifiées par le titulaire dans les douze mois suivant leur mise en œuvre (procédure «Do and Tell»). Il convient de noter toutefois que certaines modifications mineures de type IA doivent être notifiées dès leur mise en œuvre pour garantir la surveillance continue du médicament.

L'annexe des présentes lignes directrices clarifie les conditions à remplir pour qu'un changement s'effectue suivant la procédure de notification d'une modification de type IA et indique quelles modifications mineures de type IA doivent être notifiées dès leur mise en œuvre.

#### 2.1.1. Notifications de modifications de type IA

Les modifications mineures de type IA peuvent être mises en œuvre par le titulaire sans examen préalable par les autorités. Toutefois, au plus tard dans les douze mois à compter de la date de mise en œuvre, le titulaire doit notifier une telle modification simultanément à tous les États membres concernés, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence (selon le cas). Le titulaire peut inclure une modification mineure de type IA non soumise à l'obligation de notification immédiate dans tout dépôt d'une modification mineure de type IA soumise à l'obligation de notification immédiate ou la présenter avec toute autre modification. Les conditions prévues à l'article 7, paragraphe 2, points a), b), ou c) ou à l'article 13 quinquies, paragraphe 2, points a), b) ou c) du règlement «Modifications» (selon le cas) doivent être remplies.

Le titulaire peut regrouper plusieurs modifications mineures de type IA en une notification unique, conformément à l'article 7, paragraphe 2, et à l'article 13 quinquies, paragraphe 2, du règlement «Modifications». Il existe en particulier deux possibilités de regroupement de modifications de type IA:

1. Le titulaire peut regrouper plusieurs modifications mineures de type IA portant sur les termes d'une même autorisation de mise sur le marché, à condition qu'elles soient notifiées au même moment et à la même autorité concernée.
2. Le titulaire peut regrouper une ou plusieurs modifications mineures de type IA portant sur les termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché en une notification unique, à condition que ces modifications soient identiques pour toutes les autorisations de mise sur le marché concernées et qu'elles soient notifiées au même moment et à la même autorité concernée.

Le délai de douze mois accordé pour la notification de modifications mineures de type IA permet aux titulaires de rassembler pendant une année des modifications de type IA concernant leurs médicaments. Néanmoins, la soumission de ces modifications en une seule notification n'est possible que lorsque les conditions d'un regroupement sont réunies (mêmes modifications pour tous les médicaments concernés). Par conséquent, il peut arriver que la soumission des modifications mises en œuvre durant une période de douze mois («rapport annuel») doive s'effectuer en plusieurs notifications; à titre d'exemple, l'une d'elles peut porter sur une seule modification mineure de type IA, une autre sur un groupe de modifications mineures de type IA des termes d'une même autorisation de mise sur le

marché et une autre encore sur un groupe de modifications mineures de type IA des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché.

Toute notification doit comporter les éléments énumérés à l'annexe IV du règlement «Modifications», présentés comme suit conformément aux rubriques et à la numérotation adéquates définies dans le document «The rules governing medicinal products in the European Union» (la réglementation des médicaments dans l'Union européenne), à savoir le format de l'avis aux demandeurs («Notice to applicants») du volume 2B (ci-après le «format UE-DTC»), ou le format de l'avis aux demandeurs du volume 6B (pour les médicaments vétérinaires, lorsque le format UE-DTC n'est pas disponible):

- une lettre d'accompagnement,
- le formulaire UE de demande de modification dûment rempli (publié dans l'avis aux demandeurs), comprenant les références de la ou des autorisations de mise sur le marché concernées, ainsi qu'une description de l'ensemble des modifications notifiées et la date de leur mise en œuvre, le cas échéant. Lorsqu'une modification découle d'une autre modification ou est liée à une autre modification, la relation existant entre elles doit être décrite dans la partie adéquate du formulaire de demande,
- une référence au code de la modification figurant à l'annexe des présentes lignes directrices, indiquant que toutes les conditions et exigences en matière de documentation sont remplies ou, le cas échéant, une référence à la recommandation de classification publiée conformément à l'article 5 du règlement «Modifications», utilisée pour les besoins de la demande en question,
- l'ensemble des documents énumérés à l'annexe des présentes lignes directrices,
- dans le cas de modifications ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice: les informations «produit» révisées et présentées dans le format adéquat, ainsi que les traductions correspondantes. Lorsque la modification mineure de type IA a une incidence sur la présentation générale et la lisibilité de l'emballage extérieur, du conditionnement primaire ou de la notice, des échantillons ou des maquettes de ces éléments doivent être fournis à l'État membre de référence, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'État membre de référence doit en outre recevoir la liste des dates d'envoi mentionnant le numéro de procédure de la modification de type IA, les dates de transmission des demandes à chaque État membre concerné et la confirmation que les redevances fixées par les autorités compétentes concernées ont été dûment acquittées.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure purement nationale, la confirmation que la redevance fixée par l'autorité nationale compétente a été dûment acquittée doit être jointe.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure centralisée, la redevance prévue pour la ou les modifications mineures de type IA dans le règlement (CE) n° 297/95 du Conseil<sup>(1)</sup> doit être acquittée conformément aux procédures financières de l'Agence.

Dans le cas de groupes de modifications mineures de type IA portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire conformément à l'article 7 ou à l'article 13 *quinquies* du règlement «Modifications», il convient de soumettre une lettre d'accompagnement et un formulaire de demande communs, auxquels doivent être joints les différents documents à l'appui et les informations «produit» révisées (le cas échéant) pour chaque médicament concerné. Les autorités compétentes seront ainsi en mesure d'actualiser le dossier de chaque autorisation de mise sur le marché faisant partie du groupe à l'aide des informations nouvelles ou modifiées correspondantes.

#### 2.1.2. Examen de modifications de type IA dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle

L'État membre de référence examine la notification de modification de type IA dans les 30 jours à compter de sa réception.

Le trentième jour au plus tard, l'État membre de référence informe le titulaire et les autres États membres concernés du résultat de son examen. Si la décision d'autorisation de mise sur le marché doit être adaptée, tous les États membres concernés actualisent la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché dans les six mois suivant la réception du résultat de l'examen envoyé par l'État membre de référence, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis aux États membres concernés.

Lorsqu'une ou plusieurs modifications mineures de type IA sont soumises au moyen d'une notification unique, l'État membre de référence signale au titulaire quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s) à l'issue de l'examen. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne doit pas mettre en œuvre la ou les modifications rejetées.

Alors que, dans le cas de modifications mineures de type IA, la non-communication de toute la documentation requise dans la demande n'entraîne pas nécessairement le rejet immédiat de la modification, si le titulaire transmet toute pièce manquante dès que l'autorité compétente lui en fait la demande, il convient de souligner qu'une modification mineure de type IA peut être rejetée dans certaines circonstances, entraînant l'obligation, pour le titulaire, de cesser immédiatement d'appliquer toute modification concernée déjà mise en œuvre.

#### 2.1.3. Examen de modifications de type IA dans le cadre de la procédure purement nationale

L'autorité nationale compétente examine la notification de modification de type IA dans les 30 jours à compter de sa réception.

Le trentième jour au plus tard, l'autorité nationale compétente informe le titulaire du résultat de son examen. Si la décision d'autorisation de mise sur le marché doit être adaptée, l'autorité nationale compétente actualise la décision d'autorisation de mise sur le marché dans les six mois suivant la date de communication du résultat de l'examen au titulaire, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis à l'autorité nationale compétente.

Lorsqu'une ou plusieurs modifications mineures de type IA sont soumises au moyen d'une notification unique, l'autorité nationale compétente signale au titulaire quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s) à l'issue de l'examen.

<sup>(1)</sup> JO L 35 du 15.2.1995, p. 1.



Alors que, dans le cas de modifications mineures de type IA, la non-communication de toute la documentation requise dans la demande n'entraîne pas nécessairement le rejet immédiat de la modification si le titulaire transmet toute pièce manquante dès que l'autorité compétente lui en fait la demande, il convient de souligner qu'une modification mineure de type IA peut être rejetée dans certaines circonstances, entraînant l'obligation, pour le titulaire, de cesser immédiatement d'appliquer toute modification concernée déjà mise en œuvre.

#### 2.1.4. Examen de modifications de type IA dans le cadre de la procédure centralisée

L'Agence examine la notification de modification de type IA dans les 30 jours à compter de sa réception, sans qu'intervienne le rapporteur désigné pour le produit concerné par le comité des médicaments à usage humain ou le comité des médicaments vétérinaires. Toutefois, l'Agence communique une copie de la notification de modification de type IA au rapporteur pour information.

Le trentième jour au plus tard, l'Agence informe le titulaire du résultat de son examen. Si le résultat de l'évaluation est favorable et si la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché doit être adaptée, l'Agence en informe la Commission et lui transmet la documentation révisée. Dans ce cas, la Commission actualise la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché au plus tard dans les douze mois.

Lorsqu'une ou plusieurs modifications mineures de type IA sont soumises au moyen d'une notification unique, l'Agence signale clairement au titulaire quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s) à l'issue de l'examen.

Alors que, dans le cas de modifications mineures de type IA, la non-communication de toute la documentation requise dans la demande n'entraîne pas nécessairement le rejet immédiat de la modification si le titulaire transmet toute pièce manquante dès que l'Agence lui en fait la demande, il convient de souligner qu'une modification mineure de type IA peut être rejetée dans certaines circonstances, entraînant l'obligation, pour le titulaire, de cesser d'appliquer toute modification concernée déjà mise en œuvre.

## 2.2. Modifications mineures de type IB

La présente section donne des orientations concernant l'application des articles 7, 9, 11, 13 *ter*, 13 *quinquies*, 13 *sexies*, 15, 17, 23 et 24 du règlement «Modifications» dans le cas de modifications mineures de type IB.

Le règlement «Modifications» et l'annexe des présentes lignes directrices contiennent une liste des changements à considérer comme des modifications mineures de type IB. De telles modifications mineures doivent être notifiées avant leur mise en œuvre. Le titulaire doit attendre 30 jours pour s'assurer que la notification est jugée acceptable par les autorités concernées avant de mettre en œuvre la modification (procédure «Tell, Wait and Do»).

### 2.2.1. Notification de modifications de type IB

Les modifications mineures de type IB doivent être notifiées par le titulaire simultanément à tous les États membres concernés, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence (selon le cas).

Le titulaire peut regrouper en une notification unique plusieurs modifications mineures de type IB concernant la même autorisation de mise sur le marché ou regrouper en une notification unique une ou plusieurs modifications mineures de type IB avec d'autres modifications mineures concernant la même autorisation de mise sur le marché, pour autant qu'elles correspondent à l'un des cas visés à l'annexe III du règlement «Modifications» ou qu'un accord à cet effet ait été passé au préalable avec l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence (selon le cas).

En outre, s'agissant des médicaments autorisés dans le cadre de procédures purement nationales, le titulaire peut aussi regrouper plusieurs modifications mineures de type IB portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché dans un seul État membre, ou encore une ou plusieurs modifications mineures de type IB avec d'autres modifications mineures portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché dans un seul État membre, à condition i) que les modifications en question soient identiques pour toutes les autorisations de mise sur le marché concernées, ii) que les modifications en question soient soumises en même temps à l'autorité nationale compétente et iii) que celle-ci ait au préalable donné son accord à un tel regroupement.

Par ailleurs, lorsque la même modification mineure de type IB ou le même groupe de modifications mineures (comme expliqué ci-dessus) concerne plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire, ce dernier peut soumettre les modifications en question au moyen d'une demande unique dans le cadre de la procédure de répartition des tâches (voir la section 3 sur la «répartition des tâches»).

Toute notification doit comporter les éléments énumérés à l'annexe IV du règlement «Modifications», présentés comme suit conformément aux rubriques et à la numérotation adéquates définies dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs du volume 6B (pour les médicaments vétérinaires, lorsque le format UE-DTC n'est pas disponible):

- une lettre d'accompagnement,
- le formulaire UE de demande de modification dûment rempli (publié dans l'avis aux demandeurs), comprenant les références de la ou des autorisations de mise sur le marché concernées. Lorsqu'une modification découle d'une autre modification ou est liée à une autre modification, la relation existant entre elles doit être décrite dans la partie adéquate du formulaire de demande. Lorsque la classification d'une modification est indéterminée, il convient de fournir une justification détaillée de sa présentation en tant que modification de type IB,
- une référence au code de la modification figurant à l'annexe des présentes lignes directrices, indiquant que toutes les conditions et exigences en matière de documentation sont remplies ou, le cas échéant, une référence à la recommandation de classification publiée conformément à l'article 5 du règlement «Modifications», utilisée pour les besoins de la demande en question,
- les documents pertinents à l'appui de la modification proposée, y compris tout document mentionné à l'annexe des présentes lignes directrices,

- dans le cas de modifications demandées par l'autorité compétente à la suite de la communication de données nouvelles, notamment en application de conditions applicables postérieurement à l'autorisation ou au titre des obligations de pharmacovigilance, une copie de la demande doit être jointe à la lettre d'accompagnement,
- dans le cas de modifications ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice: les informations «produit» révisées et présentées dans le format adéquat, ainsi que les traductions correspondantes. Lorsque la modification mineure de type IB a une incidence sur la présentation générale et la lisibilité de l'emballage extérieur, du conditionnement primaire ou de la notice, des échantillons ou des maquettes de ces éléments doivent être fournis à l'État membre de référence, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'État membre de référence doit en outre recevoir la liste des dates d'envoi mentionnant le numéro de procédure de la modification de type IB, les dates de transmission des demandes à chaque État membre concerné et la confirmation que les redevances fixées par les autorités compétentes concernées ont été dûment acquittées.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure purement nationale, la confirmation que la redevance fixée par l'autorité nationale compétente a été dûment acquittée doit être jointe.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure centralisée, la redevance prévue pour la ou les modifications mineures de type IB dans le règlement (CE) n° 297/95 doit être acquittée conformément aux procédures financières de l'Agence.

#### 2.2.2. Examen de modifications de type IB dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle

Toute notification d'une modification de type IB est traitée comme suit.

Dans les sept jours civils, l'État membre de référence vérifie si la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB et si la notification est correcte et complète («validation») avant d'entamer la procédure d'évaluation.

Lorsque la modification proposée est considérée comme ne constituant pas une modification mineure de type IB d'après l'annexe des présentes lignes directrices ou n'a pas été qualifiée de modification mineure de type IB dans une recommandation au sens de l'article 5 du règlement «Modifications», et que l'État membre de référence estime qu'elle est de nature à influencer de manière significative sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, l'État membre de référence en avise immédiatement les autres États membres concernés ainsi que le titulaire.

Si les autres États membres concernés ne s'y opposent pas dans les sept jours civils suivants, le titulaire est prié de modifier et de compléter sa demande de modification de manière à la conformer aux exigences relatives à une modification majeure de type II. Dès la réception de la demande de modification ainsi révisée et conforme, la procédure d'évaluation d'une modification de type II est lancée (voir point 2.3.2).

En cas de désaccord entre les autres États membres concernés et l'État membre de référence, c'est ce dernier qui doit trancher en définitive sur le classement de la modification proposée, après avoir pris en compte les observations émises.

Lorsque l'État membre de référence estime que la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB, il informe le titulaire du résultat de la validation et de la date de lancement de la procédure.

Dans les 30 jours qui suivent la date de l'accusé de réception d'une notification conforme, l'État membre de référence informe le titulaire du résultat de la procédure. Si l'État membre de référence n'a pas envoyé d'avis sur la notification au titulaire dans ce délai de 30 jours, la notification est réputée admissible.

Si la notification n'est pas acceptée, le titulaire peut la modifier dans les 30 jours en vue de tenir compte des motifs de rejet invoqués. Si le titulaire ne modifie pas sa notification dans les 30 jours après y avoir été invité, la modification est réputée rejetée par l'ensemble des autres États membres concernés.

Dans les 30 jours suivant la réception de la notification modifiée, l'État membre de référence fait savoir au titulaire s'il accepte ou rejette définitivement (en motivant toute décision défavorable) la ou les modifications. Les autres États membres concernés en sont également informés.

Lorsqu'un groupe de modifications mineures est soumis au moyen d'une notification unique, l'État membre de référence signale au titulaire et aux autres États membres concernés quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s) à l'issue de l'examen.

Si nécessaire, les autorités concernées actualisent l'autorisation de mise sur le marché dans les six mois suivant la clôture de la procédure par l'État membre de référence, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis aux États membres concernés. Toutefois, les modifications mineures de type IB acceptées peuvent être mises en œuvre sans attendre l'actualisation de l'autorisation de mise sur le marché.

#### 2.2.3. Examen de modifications de type IB dans le cadre de la procédure purement nationale

Toute notification d'une modification de type IB est traitée comme suit.

L'autorité nationale compétente vérifie si la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB et si la notification est correcte et complète («validation») avant d'entamer la procédure d'évaluation.

Lorsque la modification proposée est considérée comme ne constituant pas une modification mineure de type IB d'après l'annexe des présentes lignes directrices ou n'a pas été qualifiée de modification mineure de type IB dans une recommandation au sens de l'article 5 du règlement «Modifications», et que l'autorité nationale compétente estime qu'elle est de nature à influencer de manière significative sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, le titulaire est prié de modifier et de compléter sa demande de modification de manière à la conformer aux

exigences relatives à une modification majeure de type II. Dès la réception de la demande de modification ainsi révisée et conforme, la procédure d'évaluation d'une modification de type II est lancée (voir point 2.3.4).

Lorsque l'autorité nationale compétente estime que la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB, elle informe le titulaire du résultat de la validation et de la date de lancement de la procédure.

Dans les 30 jours qui suivent la date de l'accusé de réception d'une notification conforme, l'autorité nationale compétente informe le titulaire du résultat de la procédure. Si l'autorité nationale compétente n'a pas envoyé d'avis sur la notification au titulaire dans ce délai de 30 jours, la notification est réputée admissible.

Si la notification n'est pas acceptée, le titulaire peut la modifier dans les 30 jours en vue de tenir compte des motifs de rejet invoqués. Si le titulaire ne modifie pas sa notification dans les 30 jours après y avoir été invité, la modification est réputée rejetée par l'autorité nationale compétente.

Dans les 30 jours suivant la réception de la notification modifiée, l'autorité nationale compétente fait savoir au titulaire si elle accepte ou rejette définitivement (en motivant toute décision défavorable) la ou les modifications.

Lorsqu'un groupe de modifications mineures est soumis au moyen d'une notification unique, l'autorité nationale compétente signale au titulaire quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s) à l'issue de l'examen.

Si nécessaire, l'autorité nationale compétente actualise l'autorisation de mise sur le marché dans les six mois suivant la clôture de la procédure, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis à l'autorité nationale compétente. Toutefois, les modifications mineures de type IB acceptées peuvent être mises en œuvre sans attendre l'actualisation de l'autorisation de mise sur le marché.

#### 2.2.4. Examen de modifications de type IB dans le cadre de la procédure centralisée

Toute notification d'une modification de type IB est traitée comme suit par l'Agence.

Dans les sept jours civils, l'Agence vérifie si la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB et si la notification est correcte et complète («validation») avant d'entamer la procédure d'évaluation.

Lorsque la modification proposée est considérée comme ne constituant pas une modification mineure de type IB d'après l'annexe des présentes lignes directrices ou n'a pas été qualifiée de modification mineure de type IB dans une recommandation au sens de l'article 5 du règlement «Modifications», et que

l'Agence estime qu'elle est de nature à influencer de manière significative sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, le titulaire est prié de modifier et de compléter sa demande de modification de manière à la conformer aux exigences relatives à une modification majeure de type II. Dès la réception de la demande de modification ainsi révisée et conforme, la procédure d'évaluation d'une modification de type II est lancée (voir point 2.3.6).

Lorsque l'Agence estime que la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB, elle informe le titulaire du résultat de la validation et de la date de lancement de la procédure.

Le rapporteur est associé à l'examen des notifications de modifications de type IB.

Dans les 30 jours qui suivent la date de l'accusé de réception d'une notification conforme, l'Agence informe le titulaire du résultat de la procédure. Si l'Agence n'a pas envoyé d'avis sur la notification au titulaire dans ce délai de 30 jours, la notification est réputée admissible.

Si la notification n'est pas acceptée, le titulaire peut la modifier dans les 30 jours en vue de tenir compte des motifs de rejet invoqués. Si le titulaire ne modifie pas sa notification dans les 30 jours après y avoir été invité, la notification est rejetée.

Dans les 30 jours suivant la réception de la notification modifiée, l'Agence fait savoir au titulaire si elle accepte ou rejette définitivement (en motivant toute décision défavorable) la ou les modifications.

Lorsqu'un groupe de modifications mineures est soumis au moyen d'une notification unique, l'Agence signale clairement au titulaire quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s) à l'issue de l'examen.

Si l'Agence émet un avis positif et si la ou les modifications en question ont une incidence sur les termes de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, l'Agence en informe la Commission et lui transmet les documents pertinents. Si nécessaire, la Commission actualise l'autorisation de mise sur le marché dans les douze mois au plus tard. Toutefois, la ou les modifications mineures de type IB acceptées peuvent être mises en œuvre sans attendre l'actualisation de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, et seront incluses dans les annexes de toute procédure de réglementation ultérieure.

### 2.3. Modifications majeures de type II

La présente section donne des orientations concernant l'application des articles 7, 10, 11, 13, 13 *quater*, 13 *quinquies*, 13 *sexies*, 16, 17, 23 et 24 du règlement «Modifications» dans le cas de modifications majeures de type II.



Le règlement «Modifications» et l'annexe des présentes lignes directrices contiennent une liste des changements à considérer comme des modifications majeures de type II. Ces dernières doivent être approuvées par l'autorité compétente concernée avant leur mise en œuvre.

### 2.3.1. Demandes de modifications de type II

Les modifications majeures de type II doivent être notifiées par le titulaire simultanément à tous les États membres concernés, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence (selon le cas).

Le titulaire peut regrouper en une notification unique plusieurs modifications majeures de type II concernant la même autorisation de mise sur le marché ou regrouper en une notification unique une ou plusieurs modifications majeures de type II avec des modifications mineures concernant la même autorisation de mise sur le marché, pour autant qu'elles correspondent à l'un des cas visés à l'annexe III du règlement «Modifications» ou qu'un accord à cet effet ait été passé au préalable avec l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence (selon le cas).

En outre, s'agissant des médicaments autorisés dans le cadre de procédures purement nationales, le titulaire peut aussi regrouper plusieurs modifications majeures de type II portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché dans un seul État membre, ou encore une ou plusieurs modifications majeures de type II avec des modifications mineures portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché dans un seul État membre, à condition i) que les modifications en question soient identiques pour toutes les autorisations de mise sur le marché concernées, ii) que les modifications en question soient soumises en même temps à l'autorité nationale compétente et iii) que celle-ci ait au préalable donné son accord à un tel regroupement.

Par ailleurs, lorsque la même modification majeure de type II ou le même groupe de modifications (comme expliqué ci-dessus) concerne plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire, ce dernier peut soumettre les modifications en question au moyen d'une demande unique dans le cadre de la procédure de répartition des tâches (voir la section 3 sur la «répartition des tâches»).

Toute demande doit comporter les éléments énumérés à l'annexe IV du règlement «Modifications», présentés comme suit conformément aux rubriques et à la numérotation adéquates définies dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs du volume 6B (pour les médicaments vétérinaires, lorsque le format UE-DTC n'est pas disponible):

- une lettre d'accompagnement,
- le formulaire UE de demande de modification dûment rempli (publié dans l'avis aux demandeurs), comprenant les références de la ou des autorisations de mise sur le marché concernées. Lorsqu'une modification découle d'une autre modification ou est liée à une autre modification, la relation existant entre elles doit être décrite dans la partie adéquate du formulaire de demande,
- une référence au code de la modification figurant à l'annexe des présentes lignes directrices, indiquant que toutes les conditions et exigences en matière de documentation sont remplies ou, le cas échéant, une référence à la

recommandation de classification publiée conformément à l'article 5 du règlement «Modifications», utilisée pour les besoins de la demande en question,

- les données à l'appui de la ou des modifications proposées,
- selon le cas, une mise à jour des résumés de la qualité, des résumés cliniques ou non cliniques (ou des rapports d'experts dans le cas des médicaments vétérinaires) ou un additif auxdits documents. Lorsque des rapports d'études cliniques ou non cliniques sont remis, même s'il n'y en a qu'un seul, le ou les résumés correspondants doivent être inclus dans le module 2,
- dans le cas de modifications demandées par l'autorité compétente à la suite de la communication de données nouvelles, notamment en application de conditions post-autorisation ou dans le cadre des obligations de pharmacovigilance, une copie de la demande doit être jointe à la lettre d'accompagnement,
- dans le cas de modifications ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice: les informations «produit» révisées et présentées dans le format adéquat, ainsi que les traductions correspondantes. Lorsque la modification majeure de type II a une incidence sur la présentation générale et la lisibilité de l'emballage extérieur, du conditionnement primaire ou de la notice, des échantillons ou des maquettes de ces éléments doivent être fournis à l'État membre de référence, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'État membre de référence doit en outre recevoir la liste des dates d'envoi mentionnant le numéro de procédure de la modification de type II, les dates de transmission des demandes à chaque État membre concerné et la confirmation que les redevances fixées par les autorités compétentes concernées ont été dûment acquittées.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure purement nationale, la confirmation que la redevance fixée par l'autorité nationale compétente a été dûment acquittée doit être jointe.

En ce qui concerne les modifications relevant de la procédure centralisée, la redevance prévue pour la ou les modifications de type II dans le règlement (CE) n° 297/95 doit être acquittée conformément aux procédures financières de l'Agence.

### 2.3.2. Examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle

Toute demande de modification de type II est traitée comme suit par l'État membre de référence.

Si la demande a été soumise simultanément à tous les États membres concernés et comporte les éléments énumérés au point 2.3.1, l'État membre de référence accuse réception d'une demande conforme de modification majeure de type II. La procédure commence à la date de l'accusé de réception, par l'État membre de référence, d'une demande conforme. Le titulaire et les autres États membres concernés sont informés du calendrier au début de la procédure.

En règle générale, la procédure d'évaluation des modifications majeures de type II dure 60 jours. Ce délai peut être réduit par l'État membre de référence selon l'urgence, en particulier pour des raisons de sécurité, ou peut au contraire être porté à 90 jours par l'État membre de référence pour les modifications visées à l'annexe V, partie 1, ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, point c), du règlement «Modifications». Un délai de 90 jours est applicable en ce qui concerne les modifications relatives à des médicaments vétérinaires qui sont visées à l'annexe V, partie 2, du règlement «Modifications».

L'État membre de référence élabore un projet de rapport d'évaluation et une décision concernant la demande, en respectant le calendrier communiqué, et les transmet aux autres États membres concernés, pour observations, ainsi qu'au titulaire, pour information. Les autres États membres concernés disposent du délai prévu dans le calendrier pour faire part de leurs observations à l'État membre de référence.

Durant la période d'évaluation, l'État membre de référence peut demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de fournir des informations supplémentaires. Toute demande d'informations supplémentaires sera envoyée au titulaire accompagnée d'un calendrier précisant la date limite pour l'envoi des données demandées, ainsi que la durée de la prorogation éventuelle de la période d'évaluation. En général, une suspension d'un mois est appliquée. S'il souhaite une suspension plus longue, le titulaire doit envoyer une demande justifiée en ce sens à l'État membre de référence.

La procédure est suspendue jusqu'à réception des informations supplémentaires demandées. L'évaluation des réponses peut prendre de 30 à 60 jours, selon la complexité et le volume des informations demandées au titulaire.

Après avoir reçu la réponse du titulaire, l'État membre de référence finalise le projet de rapport d'évaluation et la décision concernant la demande et les transmet aux autres États membres concernés, pour observations, ainsi qu'au titulaire, pour information.

### 2.3.3. Résultat de l'examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle

Au terme de la période d'évaluation, l'État membre de référence finalise le rapport d'évaluation et sa décision concernant la demande et les soumet aux autres États membres concernés.

Dans les 30 jours suivant la réception du rapport d'évaluation et de la décision, les autres États membres concernés reconnaissent la décision et en informent l'État membre de référence, sauf si un risque potentiellement grave pour la santé publique ou, dans le cas de médicaments vétérinaires, pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement est identifié, qui empêche un État membre de reconnaître la décision de l'État membre de référence. L'État membre qui, dans les 30 jours suivant la réception du rapport d'évaluation et de la décision de l'État membre de référence, se rend compte de l'existence d'un tel risque potentiellement grave doit en informer l'État membre de référence en motivant sa position de manière détaillée.

L'État membre de référence soumettra alors la demande au groupe de coordination correspondant aux fins de l'application de l'article 33, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/82/CE

ou de l'article 29, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/83/CE au cas d'espèce et en informera le titulaire ainsi que les autres États membres concernés. Le titulaire n'est pas habilité à lancer une procédure de saisine du groupe de coordination.

Lorsqu'une demande de modifications groupées comprenant au moins une modification de type II est soumise au groupe de coordination, la décision concernant les modifications qui ne font pas l'objet de la saisine est suspendue jusqu'à la clôture de la procédure de saisine (y compris, le cas échéant, la saisine du comité des médicaments à usage humain, conformément aux articles 32 à 34 de la directive 2001/83/CE, ou du comité des médicaments vétérinaires, conformément aux articles 36 à 38 de la directive 2001/82/CE). Toutefois, le groupe de coordination et, le cas échéant, le comité des médicaments à usage humain ou le comité des médicaments vétérinaires examine uniquement la ou les modifications pour lesquelles un risque potentiellement grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement a été identifié, et non l'ensemble des modifications regroupées.

L'État membre de référence avise les autres États membres concernés et le titulaire de l'acceptation ou du rejet de la ou des modifications (en motivant toute décision défavorable). Lorsque plusieurs modifications de type II, ou lorsqu'une ou plusieurs modifications de type II regroupées avec d'autres modifications mineures sont soumises au moyen d'une demande unique, l'État membre de référence signale au titulaire et aux autres États membres concernés quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s). Le titulaire a la faculté de retirer des modifications individuelles du groupe objet de la demande en cours de procédure (avant la finalisation de l'évaluation par l'État membre de référence).

Lorsqu'une décision positive est communiquée concernant des modifications ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice, le titulaire doit fournir, dans un délai de sept jours, les traductions des informations «produit» à tous les États membres concernés.

Une fois la ou les modifications approuvées, les autorités compétentes des États membres concernés modifient, si nécessaire, l'autorisation de mise sur le marché en conséquence dans un délai de deux mois, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis aux États membres concernés.

La ou les modifications majeures de type II approuvées peuvent être mises en œuvre 30 jours après que le titulaire a été informé de l'acceptation desdites modifications par l'État membre de référence, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis à l'État membre concerné. Lorsque la demande a donné lieu à une saisine, la ou les modifications en question ne doivent pas être mises en œuvre avant que la procédure de saisine ne se soit achevée par une acceptation de la ou des modifications en question. Cependant, les modifications du groupe qui n'ont pas fait l'objet de la saisine peuvent être mises en œuvre, si l'État membre de référence le précise.

Les modifications liées à des questions de sécurité doivent être mises en œuvre dans un délai convenu entre l'État membre de référence et le titulaire de l'autorisation.

#### 2.3.4. Examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure purement nationale

Toute demande de modification de type II est traitée comme suit par l'autorité nationale compétente.

Si la demande comporte les éléments énumérés au point 2.3.1, l'autorité nationale compétente accuse réception d'une demande conforme de modification majeure de type II. La procédure commence à la date de l'accusé de réception d'une demande conforme. Le titulaire est informé du calendrier au début de la procédure.

En règle générale, la procédure d'évaluation des modifications majeures de type II dure 60 jours. Ce délai peut être réduit par l'autorité nationale compétente selon l'urgence, en particulier pour des raisons de sécurité, ou peut au contraire être porté à 90 jours pour les modifications visées à l'annexe V, partie 1, ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, point c), du règlement «Modifications». Un délai de 90 jours est applicable en ce qui concerne les modifications relatives à des médicaments vétérinaires qui sont visées à l'annexe V, partie 2, du règlement «Modifications».

Durant la période d'évaluation, l'autorité nationale compétente peut demander au titulaire de lui fournir des informations supplémentaires. Toute demande d'informations supplémentaires sera envoyée au titulaire accompagnée d'un calendrier précisant la date limite pour l'envoi des données demandées, ainsi que la durée de la prorogation éventuelle de la période d'évaluation.

La procédure est suspendue jusqu'à réception des informations supplémentaires demandées, en général pour une durée d'un mois. S'il souhaite une suspension plus longue, le titulaire doit envoyer une demande justifiée en ce sens à l'autorité nationale compétente.

L'évaluation des réponses peut prendre de 30 à 60 jours, selon la complexité et le volume des informations demandées au titulaire.

#### 2.3.5. Résultat de l'examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure purement nationale

Au terme de la période d'évaluation, l'autorité nationale compétente finalise son évaluation et sa décision sur la demande et avise le titulaire de l'acceptation ou du rejet de la ou des modifications (en motivant toute décision défavorable).

Lorsque plusieurs modifications de type II ou lorsqu'une ou plusieurs modifications de type II regroupées avec d'autres modifications mineures ont été soumises au moyen d'une demande unique, l'autorité nationale compétente signale au titulaire quelle(s) modification(s) a (ont) été acceptée(s) ou rejetée(s). Le titulaire a la faculté de retirer des modifications individuelles du groupe objet de la demande en cours de procédure (avant la finalisation de l'évaluation par l'autorité nationale compétente).

Une fois la ou les modifications approuvées, les autorités nationales compétentes modifient, si nécessaire, la ou les autorisations de mise sur le marché en conséquence dans un délai de deux mois, à condition que les documents nécessaires à la modification de la ou des autorisations de mise sur le marché aient été transmis à l'autorité nationale compétente.

La ou les modifications majeures de type II acceptées peuvent être mises en œuvre après que le titulaire a été informé de l'acceptation desdites modifications par l'autorité nationale compétente, pour autant que les documents nécessaires à la modification de la ou des autorisations de mise sur le marché aient été transmis.

Les modifications liées à des questions de sécurité doivent être mises en œuvre dans un délai convenu entre l'autorité nationale compétente et le titulaire de l'autorisation.

#### 2.3.6. Examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure centralisée

Toute demande de modification de type II est traitée comme suit par l'Agence.

Si la demande soumise à l'Agence comporte les éléments énumérés au point 2.3.1, celle-ci accuse réception d'une demande conforme de modification majeure de type II. L'Agence lance la procédure à la date de l'accusé de réception de la demande conforme. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est informé du calendrier adopté au début de la procédure.

En règle générale, la procédure d'évaluation des modifications majeures de type II dure 60 jours. Ce délai peut être réduit par l'Agence selon l'urgence, en particulier pour des raisons de sécurité, ou peut au contraire être porté à 90 jours par l'Agence pour les modifications visées à l'annexe V, partie 1, ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, point c), du règlement «Modifications». Un délai de 90 jours est applicable en ce qui concerne les modifications relatives à des médicaments vétérinaires qui sont visées à l'annexe V, partie 2, du règlement «Modifications».

Durant la période d'évaluation, le comité des médicaments à usage humain ou le comité des médicaments vétérinaires peut demander des informations supplémentaires. Toute première demande d'informations supplémentaires ou toute demande ultérieure sera envoyée au titulaire accompagnée d'un calendrier précisant la date limite pour l'envoi des données demandées, ainsi que la durée de la prorogation éventuelle de la période d'évaluation.

La procédure est suspendue jusqu'à réception des informations supplémentaires demandées, en général pour une durée d'un mois au plus. S'il souhaite une suspension supérieure à un mois, le titulaire doit envoyer une demande justifiée en ce sens à l'Agence pour que le comité adéquat l'approuve. En cas de nouvelle demande d'informations supplémentaires faisant suite à la première, une suspension de la procédure est appliquée pour une nouvelle durée d'un mois au plus en général; si les circonstances le justifient, un délai maximum de deux mois peut être décidé.

L'examen des réponses par le comité peut prendre de 30 à 60 jours, selon la complexité et le volume des informations demandées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Des explications peuvent être présentées oralement au comité des médicaments à usage humain ou au comité des médicaments vétérinaires, à la demande du comité concerné ou du titulaire, le cas échéant.

### 2.3.7. Résultat de l'examen de modifications de type II dans le cadre de la procédure centralisée

Après que le comité des médicaments à usage humain ou le comité des médicaments vétérinaires a rendu un avis, l'Agence fait savoir au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, dans un délai de 15 jours, si l'avis est favorable ou défavorable (en précisant les motifs de toute décision défavorable).

Lorsque plusieurs modifications de type II ou lorsqu'une ou plusieurs modifications de type II regroupées à d'autres modifications mineures ont été soumises au moyen d'une demande unique, l'Agence rend un avis exposant le résultat final de la procédure. Cet avis énumère aussi les modifications considérées comme non admissibles. Le titulaire a la faculté de retirer des modifications individuelles du groupe objet de la demande en cours de procédure (avant que l'Agence rende son avis définitif).

La procédure de réexamen prévue à l'article 9, paragraphe 2, et à l'article 34, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 s'applique également aux avis adoptés concernant des demandes de modifications majeures de type II.

Si l'avis définitif de l'Agence est favorable et si la ou les modifications concernées ont une incidence sur les termes de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, l'Agence transmet son avis à la Commission accompagné des motifs qui le fondent ainsi que des documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché.

Après réception de l'avis définitif et des informations pertinentes, la Commission modifie, si nécessaire, l'autorisation de mise sur le marché dans un délai de deux mois dans les cas suivants:

- i) modifications liées à l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou à la modification d'une indication existante;
- ii) modifications liées à l'ajout d'une nouvelle contre-indication;
- iii) modifications liées à un changement de posologie;
- iv) modifications liées à l'ajout ou au changement d'une espèce cible non productrice de denrées alimentaires pour les médicaments vétérinaires;
- v) modifications concernant le remplacement ou l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une combinaison de sérotypes, de souches ou d'antigènes, pour un vaccin vétérinaire;
- vi) modifications de la substance active d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique, contre la grippe humaine;
- vii) modifications concernant le temps d'attente pour un médicament vétérinaire;
- viii) autres modifications de type II destinées à mettre en œuvre les modifications de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché motivées par un problème important en matière de santé publique ou, dans le cas de médicaments vétérinaires, par un problème important en matière de santé animale ou d'environnement.

En ce qui concerne les autres modifications, la Commission modifie, s'il y a lieu, la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché au plus tard dans les douze mois.

La ou les modifications majeures de type II approuvées qui nécessitent une modification de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché dans les deux mois ne peuvent être mises en œuvre qu'après information du titulaire par la Commission. Lorsqu'une adaptation de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché n'est pas requise dans les deux mois ou lorsque la ou les modifications approuvées n'ont pas d'incidence sur les termes de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, la ou les modifications en question peuvent être mises en œuvre après que l'Agence a avisé le titulaire de son avis favorable.

Les modifications liées à des questions de sécurité doivent être mises en œuvre dans un délai convenu entre la Commission et le titulaire de l'autorisation.

## 2.4. Extensions

L'annexe I du règlement «Modifications» énumère les modifications devant être considérées comme des extensions. Conformément à l'article 19 dudit règlement, une demande d'extension est évaluée suivant la même procédure que l'autorisation initiale de mise sur le marché à laquelle elle se rapporte. L'extension donne lieu à l'octroi d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché ou est incluse dans l'autorisation initiale à laquelle elle se rapporte.

### 2.4.1. Soumission des demandes d'extension

Les demandes d'extension doivent être soumises à tous les États membres concernés, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence (selon le cas).

Le titulaire peut soumettre en une notification unique plusieurs extensions ou regrouper en une notification unique une ou plusieurs extensions avec une ou plusieurs autres modifications concernant la même autorisation de mise sur le marché pour autant qu'elles correspondent à l'un des cas visés à l'annexe III du règlement «Modifications» ou qu'un accord à cet effet ait été passé au préalable avec l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence (selon le cas). En revanche, le règlement «Modifications» ne prévoit pas le recours à la procédure de répartition des tâches dans le cas des demandes d'extension.

Toute demande doit comporter les éléments suivants, présentés conformément aux rubriques et à la numérotation adéquates définies dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs du volume 6B (pour les médicaments vétérinaires, lorsque le format UE-DTC n'est pas disponible):

- une lettre d'accompagnement,
- le formulaire UE de demande dûment rempli (publié dans l'avis aux demandeurs),
- les données à l'appui de l'extension proposée. Des orientations générales concernant les études supplémentaires requises en cas de demande d'extension sont données dans le volume 2A ou 6A, chapitre 1, appendice IV, de l'avis aux demandeurs,
- un module 1 complet (partie 1 dans le cas des médicaments vétérinaires), accompagné de justifications concernant les informations ou documents manquants dans la ou les rubriques concernées dudit module 1 (ou de la partie 1),



- selon le cas, une mise à jour des résumés de la qualité, des résumés cliniques ou non cliniques (ou des rapports d'experts dans le cas des médicaments vétérinaires) ou un additif auxdits documents. Lorsque des rapports d'études cliniques ou non cliniques sont remis, même s'il n'y en a qu'un seul, le ou les résumés correspondants doivent être inclus dans le module 2,
- dans le cas d'une extension ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice: les informations «produit» révisées et présentées dans le format adéquat.

En ce qui concerne les demandes d'extension relevant de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'État membre de référence doit en outre recevoir la liste des dates d'envoi mentionnant le numéro de procédure, les dates de transmission des demandes à chaque État membre concerné et la confirmation que les redevances fixées par les autorités compétentes concernées ont été dûment acquittées.

En ce qui concerne les demandes d'extension relevant de la procédure purement nationale, la confirmation que la redevance fixée par l'autorité nationale compétente a été dûment acquittée doit être jointe.

En ce qui concerne les demandes d'extension relevant de la procédure centralisée, la redevance prévue pour la ou les extensions dans le règlement (CE) n° 297/95 doit être acquittée conformément aux procédures financières de l'Agence.

#### 2.4.2. Examen des demandes d'extension dans le cadre d'une procédure nationale

Toute demande d'extension dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure purement nationale est traitée de la même manière qu'une demande initiale d'autorisation de mise sur le marché, conformément à la directive 2001/82/CE ou à la directive 2001/83/CE.

#### 2.4.3. Examen des demandes d'extension dans le cadre de la procédure centralisée

Toute demande d'extension est traitée par l'Agence de la même manière qu'une demande initiale d'autorisation de mise sur le marché, conformément au règlement (CE) n° 726/2004.

### 2.5. Vaccins antigrippaux humains

Les paragraphes ci-dessous donnent des orientations concernant l'application des articles 12, 13 septies et 18 du règlement «Modifications» aux fins de l'actualisation annuelle des demandes relatives aux vaccins antigrippaux humains.

Compte tenu des particularités de la production des vaccins antigrippaux humains, une procédure de modification spéciale accélérée est prévue concernant le changement apporté annuellement à la substance active pour les besoins de l'actualisation annuelle d'un vaccin antigrippal humain en vue de respecter la recommandation de l'Union européenne relative à la composition des vaccins contre une ou plusieurs souches du virus de grippe humaine pour la saison suivante. Par ailleurs, une procédure urgente spéciale est prévue à l'article 21 du règlement «Modifications» en cas de pandémie.

Toute autre modification de vaccins antigrippaux humains doit se conformer aux procédures de modification prévues dans d'autres sections des présentes lignes directrices.

La procédure accélérée comporte deux étapes. La première consiste à évaluer les informations administratives et qualitatives (résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice, ainsi que documentation chimique, pharmaceutique et biologique). La seconde consiste à évaluer les données supplémentaires s'il y a lieu.

Il est recommandé aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché de discuter au préalable de leur intention de soumettre des demandes d'actualisation annuelle avec l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence, selon le cas.

#### 2.5.1. Demandes de modifications pour l'actualisation annuelle de vaccins antigrippaux humains

Les demandes de modifications ayant pour objet un changement à apporter à la substance active aux fins de l'actualisation annuelle d'un vaccin antigrippal humain doivent être soumises à l'État membre de référence et à tous les autres États membres concernés, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence (selon le cas).

La demande doit comporter les éléments suivants, présentés conformément aux rubriques et à la numérotation adéquates définies dans le format UE-DTC:

- une lettre d'accompagnement,
- le formulaire UE de demande dûment rempli (publié dans l'avis aux demandeurs),
- selon le cas, une mise à jour des résumés de la qualité, des résumés cliniques ou non cliniques ou un additif auxdits documents. Lorsque des rapports d'études cliniques ou non cliniques sont remis, même s'il n'y en a qu'un seul, le ou les résumés correspondants doivent être inclus dans le module 2,
- les données à l'appui de la ou des modifications proposées,
- les informations «produit» révisées et présentées dans le format adéquat.

En ce qui concerne les demandes d'actualisation annuelle de vaccins antigrippaux humains relevant de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'État membre de référence doit en outre recevoir la liste des dates d'envoi mentionnant le numéro de procédure, les dates de transmission des demandes à chaque État membre concerné et la confirmation que les redevances fixées par les autorités compétentes concernées ont été dûment acquittées.

En ce qui concerne les demandes d'actualisation annuelle de vaccins antigrippaux humains relevant de la procédure purement nationale, la confirmation que la redevance fixée par l'autorité nationale compétente a été dûment acquittée doit être jointe.

En ce qui concerne les demandes d'actualisation annuelle de vaccins antigrippaux humains relevant de la procédure centralisée, la redevance prévue pour la modification dans le règlement (CE) n° 297/95 doit être acquittée conformément aux procédures financières de l'Agence.

### 2.5.2. Examen des demandes de modification dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle

Toute demande d'actualisation annuelle est traitée comme suit par l'État membre de référence.

L'État membre de référence accuse réception d'une demande conforme dans un délai de sept jours et informe le titulaire et les autres États membres concernés du lancement de la procédure.

L'État membre de référence élabore un rapport d'évaluation ainsi qu'une décision relative à la demande. À cette fin, il examine tout d'abord les informations administratives et qualitatives. Vu que l'État membre de référence doit envoyer l'évaluation et le projet de décision dans le délai maximal de 45 jours prévu par le règlement, il est à prévoir que, afin de disposer de suffisamment de temps pour évaluer, le cas échéant, des données supplémentaires (données cliniques et données de stabilité notamment), l'État membre de référence achève en principe son évaluation des informations administratives et qualitatives dans les 30 jours suivant la réception d'une demande conforme.

L'État membre de référence peut demander au titulaire de fournir des informations supplémentaires, notamment des données cliniques et des données de stabilité; dans ce cas, il en informera les autres États membres concernés. Lorsqu'une demande d'informations supplémentaires est envoyée au titulaire, le délai de 45 jours est suspendu jusqu'au moment où celui-ci soumet les informations demandées.

L'État membre de référence transmet son rapport d'évaluation ainsi que son projet de décision aux autres États membres concernés. Dans les douze jours suivant la date de réception, les autres États membres concernés adoptent une décision en conséquence et en informent le titulaire et l'État membre de référence.

### 2.5.3. Examen des demandes de modification dans le cadre de la procédure purement nationale

Toute demande de modification annuelle d'un vaccin antigrippal humain est traitée comme suit par l'autorité nationale compétente.

L'autorité nationale compétente accuse réception d'une demande conforme de modification annuelle d'un vaccin antigrippal humain et en informe le titulaire.

Durant la période d'évaluation, l'autorité nationale compétente peut envoyer au titulaire une demande d'informations supplémentaires, notamment des données cliniques et des données de stabilité; dans ce cas, le délai de 45 jours est suspendu jusqu'au moment où le titulaire soumet les informations demandées.

Dans les 45 jours suivant la réception d'une demande conforme, l'autorité nationale compétente finalise son évaluation ainsi que sa décision relative à la demande et avise le titulaire de l'acceptation ou du rejet de la ou des modifications (en motivant toute décision défavorable).

### 2.5.4. Examen des demandes de modification dans le cadre de la procédure centralisée

Toute demande de modification annuelle d'un vaccin antigrippal humain est traitée comme suit par l'Agence.

L'Agence accuse réception d'une demande conforme de modification annuelle d'un vaccin antigrippal humain dans un délai de sept jours et informe le titulaire du lancement de la procédure.

Le comité des médicaments à usage humain dispose d'un délai maximum de 55 jours à compter du début de la procédure pour évaluer la demande. Le comité peut demander au titulaire de fournir des informations supplémentaires, notamment des données cliniques et des données de stabilité; dans ce cas, le délai de 55 jours est suspendu jusqu'au moment où le titulaire soumet les informations demandées.

Si nécessaire, la Commission modifie, conformément à l'avis définitif du comité, la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché et met à jour le registre communautaire des médicaments.

## 2.6. Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité

L'article 22 du règlement «Modifications» prévoit que, dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique dans le cas des médicaments à usage humain, ou d'un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement dans le cas des médicaments vétérinaires, le titulaire est autorisé à prendre, à titre provisoire, des «mesures de restriction urgentes» pour des raisons de sécurité.

On entend par «mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité» tout changement provisoire des termes de l'autorisation de mise sur le marché rendu nécessaire par de nouvelles informations sur la sécurité d'utilisation du médicament. Ces changements urgents doivent ensuite être officialisés au moyen d'une modification correspondante de l'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire doit notifier sur-le-champ, à l'ensemble des États membres concernés, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence (selon le cas) toute mesure de restriction qu'il compte appliquer.

Si l'autorité concernée ou l'Agence (pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée) ne soulève aucune objection dans les 24 heures suivant la réception de ces informations, les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité sont réputées acceptées. Elles doivent être mises en œuvre dans un délai convenu entre l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence (selon le cas) d'une part, et le titulaire, d'autre part.

De telles restrictions peuvent aussi être imposées par la Commission (dans le cas de médicaments autorisés selon la procédure centralisée) ou par les autorités nationales compétentes (dans le cas de médicaments autorisés selon la procédure nationale) s'il existe un risque pour la santé publique lié à un médicament à usage humain ou un risque pour la santé humaine ou animale lié à un médicament vétérinaire.

La demande de modification correspondant à la mesure de restriction urgente concernée (qu'elle ait été demandée par le titulaire ou imposée par la Commission ou les autorités nationales compétentes) doit être soumise par le titulaire le plus rapidement possible et au plus tard dans un délai de quinze jours.

## 2.7. Déclaration de conformité au titre du règlement pédiatrique

Le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004<sup>(1)</sup> (ci-après le «règlement pédiatrique») prévoit des récompenses:

- En vertu de l'article 36, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1901/2006, le titulaire d'un brevet ou d'un certificat complémentaire de protection a droit à une prorogation de six mois de la période visée à l'article 13, paragraphes 1 et 2, du règlement (CEE) n° 1768/92<sup>(2)</sup> [devenu le règlement (CE) n° 469/2009] sous certaines conditions, y compris l'inclusion, dans l'autorisation de mise sur le marché, de la déclaration visée à l'article 28, paragraphe 3, du règlement pédiatrique (ci-après la «déclaration de conformité»).
- En vertu de l'article 37 du règlement (CE) n° 1901/2006, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament orphelin a droit à une prorogation de dix à douze ans de la période visée à l'article 8, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 141/2000, sous certaines conditions, y compris l'inclusion de la déclaration de conformité dans l'autorisation de mise sur le marché.

Il s'ensuit que, pour bénéficier des récompenses prévues aux articles 36 et 37 du règlement pédiatrique, une modification aux fins de l'inclusion de la déclaration de conformité dans l'autorisation de mise sur le marché peut être exigée.

L'article 23 bis du règlement «Modifications» simplifie la procédure visant à inclure la déclaration de conformité dans l'autorisation de mise sur le marché de façon que les récompenses prévues par le règlement (CE) n° 1901/2006 puissent être demandées dès que les conditions définies dans le règlement pédiatrique sont remplies. Plus précisément, afin d'inclure la déclaration de conformité, le titulaire doit soumettre une demande de modification à l'autorité concernée. Après avoir vérifié que toutes les conditions requises sont réunies, l'autorité concernée se charge d'inclure la déclaration de conformité dans le dossier technique de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans un souci de sécurité juridique, l'autorité concernée fournit au titulaire une confirmation que la déclaration a été incluse dans le dossier technique dans les 30 jours qui suivent l'achèvement de l'évaluation s'y rapportant. Dans le cas des autorisations de mise sur le marché octroyées selon la procédure centralisée, la confirmation que la déclaration de conformité a été incluse dans l'autorisation de mise sur le marché est envoyée par l'Agence européenne des médicaments.

<sup>(1)</sup> JO L 378 du 27.12.2006, p. 1.

<sup>(2)</sup> À la date du 6 juillet 2009, ce règlement a été abrogé par le règlement (CE) n° 469/2009.

## 3. ORIENTATIONS CONCERNANT LA PROCÉDURE DE RÉPARTITION DES TÂCHES

L'article 20 du règlement «Modifications» permet au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché de soumettre, au moyen d'une demande unique, la même modification de type IB, la même modification de type II ou le même groupe de modifications correspondant à l'un des cas visés à l'annexe III dudit règlement ou ayant fait l'objet d'un accord avec l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence (selon le cas), à condition que n'y soit incluse aucune demande d'extension portant sur:

- i) plus d'une autorisation de mise sur le marché purement nationale détenue par le même titulaire dans plus d'un État membre; ou
- ii) plus d'une autorisation de mise sur le marché accordée selon la procédure de reconnaissance mutuelle au même titulaire; ou
- iii) plus d'une autorisation de mise sur le marché accordée selon la procédure centralisée au même titulaire; ou
- iv) une ou plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon une procédure purement nationale et une ou plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure centralisée au même titulaire; ou
- v) une ou plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure purement nationale et une ou plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure de reconnaissance mutuelle au même titulaire; ou
- vi) une ou plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure de reconnaissance mutuelle et une ou plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure centralisée au même titulaire; ou
- vii) une ou plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure purement nationale, une ou plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure de reconnaissance mutuelle et une ou plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure centralisée au même titulaire.

Une procédure de répartition des tâches a été instituée pour éviter la duplication des travaux d'évaluation de ces modifications: celles-ci sont examinées par une seule autorité, appelée «l'autorité de référence» et choisie parmi les autorités compétentes des États membres et l'Agence, pour le compte des autres autorités concernées.

Lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché concernées a été délivrée selon la procédure centralisée, c'est l'Agence qui fait office d'autorité de référence (voir section 3.4). Dans tous les autres cas, une autorité compétente nationale est choisie par le groupe de coordination, en tenant compte de la recommandation du titulaire, pour agir en tant qu'autorité de référence (voir section 3.2).

Afin de faciliter la planification de la procédure, les titulaires sont encouragés à faire savoir à l'avance à l'Agence ou au groupe de coordination ainsi qu'à l'autorité de référence proposée qu'ils vont soumettre une modification ou un groupe de modifications dans le cadre d'une procédure de répartition des tâches.

Pour pouvoir recourir à la procédure de répartition des tâches, il faut que la ou les mêmes modifications s'appliquent aux différents médicaments concernés, sans nécessiter d'évaluation — ou seulement une évaluation limitée — de l'incidence potentielle spécifique à un médicament. Aussi, lorsque la ou les «mêmes» modifications à apporter à différentes autorisations de mise sur le marché requièrent la présentation de données individuelles à l'appui pour les médicaments spécifiques concernés ou la réalisation d'une évaluation distincte par produit, de telles modifications ne peuvent être examinées dans le cadre de la procédure de répartition des tâches.

### 3.1. Demande de modification(s) dans le cadre de la répartition des tâches

Toute modification ou tout groupe de modifications soumis au titre de la répartition des tâches est à présenter selon les indications données aux sections 2.2 et 2.3 ci-dessus, au moyen d'un dossier global couvrant toutes les modifications envisagées pour tous les médicaments concernés. Ce dossier doit comprendre une lettre d'accompagnement et un formulaire de demande communs, auxquels sont jointes les différentes pièces à l'appui pour chaque médicament concerné et les informations «produit» révisées (le cas échéant) pour chaque médicament concerné. L'Agence et les autorités nationales compétentes seront ainsi en mesure d'actualiser le dossier de chaque autorisation de mise sur le marché concernée par la procédure de répartition des tâches à l'aide des informations nouvelles ou modifiées correspondantes.

La demande de répartition des tâches doit être soumise à toutes les autorités concernées, à savoir tous les États membres où les médicaments en question sont autorisés ainsi qu'à l'Agence (dans le cas de la procédure centralisée).

### 3.2. Examen des demandes de répartition des tâches ne portant pas sur des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure centralisée

Lorsque le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché informe le groupe de coordination d'une demande prochaine de répartition des tâches ne concernant aucune autorisation centralisée de mise sur le marché, ledit groupe désigne l'autorité de référence lors de sa réunion suivante en tenant compte de la proposition du titulaire et, s'il y a lieu en vertu de l'article 20, paragraphe 3, troisième alinéa, du règlement «Modifications», une autre autorité compétente chargée d'aider l'autorité de référence. Le groupe de coordination informe le titulaire de la décision concernant la désignation d'une autorité compétente nationale en tant qu'autorité de référence.

Toute demande de procédure de répartition des tâches est traitée comme suit par l'autorité de référence.

L'autorité de référence accuse réception d'une demande conforme de procédure de répartition des tâches et entame ensuite immédiatement ladite procédure. Le titulaire et les États membres concernés sont informés du calendrier au début de la procédure.

En général, les procédures de répartition des tâches suivent un calendrier d'évaluation de 60 jours, ou de 90 jours dans le cas des modifications visées à l'annexe V, partie 2, du règlement «Modifications». Ce délai peut cependant être réduit par l'autorité de référence selon l'urgence, en particulier pour des raisons de sécurité, ou peut au contraire être porté à 90 jours pour les

modifications visées à l'annexe V, partie 1, ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, point c), ou à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, point c), du règlement «Modifications».

L'autorité de référence élabore un avis en respectant le calendrier communiqué et le transmet aux autres États membres concernés, pour observations, ainsi qu'au titulaire, pour information. Les autres États membres concernés font part de leurs observations dans le délai prévu par le calendrier.

Durant la période d'évaluation, l'État membre de référence peut demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de fournir des informations supplémentaires. Toute demande d'informations supplémentaires sera envoyée au titulaire accompagnée d'un calendrier précisant la date limite pour l'envoi des données demandées, ainsi que la durée de la prorogation éventuelle de la période d'évaluation. En général, une suspension d'un mois est appliquée. S'il souhaite une suspension plus longue, le titulaire doit envoyer une demande justifiée en ce sens à l'État membre de référence.

La procédure est suspendue jusqu'à réception des informations supplémentaires demandées. L'évaluation des réponses peut prendre de 30 à 60 jours, selon la complexité et le volume des informations demandées au titulaire.

Après avoir reçu la réponse du titulaire, l'État membre de référence finalise le projet d'avis et le transmet aux autres États membres concernés, pour observations, ainsi qu'au titulaire, pour information.

### 3.3. Résultat de l'examen des demandes de répartition des tâches ne portant pas sur des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure centralisée

Au terme de la période d'évaluation, l'autorité de référence rend son avis concernant la demande et en informe les autres États membres concernés ainsi que le titulaire.

En cas d'avis favorable, la liste des modifications qui sont considérées comme non admissibles doit être annexée à l'avis en question (le cas échéant). Les modifications peuvent être considérées comme admissibles pour certains des produits concernés uniquement. En cas d'avis défavorable, celui-ci doit être motivé.

Dans les 30 jours suivant la réception de l'avis, les autres États membres concernés prennent acte de l'avis et en informent l'État membre de référence, sauf si un risque potentiellement grave pour la santé publique ou, dans le cas de médicaments vétérinaires, un risque potentiellement grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement est identifié, qui empêche un État membre de prendre acte de l'avis de l'État membre de référence. L'État membre qui, dans les 30 jours suivant la réception de l'avis de l'État membre de référence, se rend compte de l'existence d'un tel risque potentiellement grave doit en informer l'État membre de référence en détaillant les raisons qui justifient sa position.

L'autorité de référence soumettra alors la demande au groupe de coordination aux fins de l'application de l'article 33, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/82/CE ou de l'article 29, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/83/CE au cas d'espèce et en informera le titulaire ainsi que les États membres concernés. Le titulaire n'est pas habilité à lancer une procédure de saisine du groupe de coordination.



Lorsque le groupe de coordination est saisi d'une demande, la procédure concernant la décision relative à la demande de répartition des tâches est suspendue jusqu'à ce qu'une décision soit adoptée sur la procédure de saisine (y compris, le cas échéant, la saisine du comité des médicaments à usage humain, conformément aux articles 32 à 34 de la directive 2001/83/CE, ou du comité des médicaments vétérinaires, conformément aux articles 36 à 38 de la directive 2001/82/CE).

Lorsqu'un avis positif est rendu concernant des modifications ayant une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice, le titulaire doit fournir, dans un délai de sept jours, les traductions des informations «produit» à tous les États membres concernés.

Dans les 30 jours qui suivent l'adoption de l'avis ou la notification de l'accord du groupe de coordination (lorsque celui-ci a été saisi) ou de la décision de la Commission (selon le cas), les États membres concernés modifient la ou les autorisations de mise sur le marché en conséquence, à condition que les documents nécessaires à une telle modification aient été transmis aux États membres concernés.

La ou les modifications mineures de type IB approuvées dans le cadre d'une procédure de répartition des tâches peuvent être mises en œuvre dès la réception de l'avis favorable de l'autorité de référence.

La ou les modifications majeures de type II (y compris celles qui sont regroupées avec des modifications mineures de type IB) approuvées dans le cadre d'une procédure de répartition des tâches peuvent être mises en œuvre 30 jours après la réception de l'avis favorable de l'autorité de référence, pour autant que la documentation nécessaire à la modification de l'autorisation de mise sur le marché ait été remise aux États membres concernés. Lorsque la demande a donné lieu à une saisine, la ou les modifications ne doivent pas être mises en œuvre avant que la procédure de saisine ne se soit achevée par une acceptation de la ou des modifications en question.

Les modifications liées à des questions de sécurité doivent être mises en œuvre dans un délai convenu entre le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et l'autorité de référence.

### **3.4. Examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure centralisée**

Toute demande de répartition des tâches ayant une incidence sur au moins une autorisation de mise sur le marché centralisée est traitée comme suit par l'Agence.

L'Agence accuse réception d'une demande conforme de procédure de répartition des tâches et entame ensuite immédiatement la procédure. Le titulaire est informé du calendrier adopté au début de la procédure.

L'Agence désigne un rapporteur (et, dans certains cas, un corapporteur) chargé de conduire la procédure d'évaluation.

En général, les procédures de répartition des tâches suivent un calendrier d'évaluation de 60 jours, ou de 90 jours dans le cas des modifications visées à l'annexe V, partie 2, du règlement «Modifications». Ce délai peut cependant être réduit par l'autorité

de référence selon l'urgence, en particulier pour des raisons de sécurité, ou peut au contraire être porté à 90 jours pour les modifications visées à l'annexe V, partie 1, ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, point c), ou à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, point c), du règlement «Modifications».

Durant la période d'évaluation, le comité des médicaments à usage humain ou le comité des médicaments vétérinaires peut demander des informations supplémentaires. Toute première demande d'informations supplémentaires ou toute demande ultérieure sera envoyée au titulaire accompagnée d'un calendrier précisant la date limite pour l'envoi des données demandées, ainsi que la durée de la prorogation éventuelle de la période d'évaluation.

La procédure est suspendue jusqu'à réception des informations supplémentaires demandées, en général pour une durée d'un mois au plus. S'il souhaite une suspension supérieure à un mois, le titulaire doit envoyer une demande justifiée en ce sens à l'Agence pour approbation par le comité des médicaments à usage humain ou par le comité des médicaments vétérinaires.

En cas de nouvelle demande d'informations supplémentaires faisant suite à la première, une suspension de la procédure est appliquée pour une nouvelle durée d'un mois au plus en général; si les circonstances le justifient, un délai maximum de deux mois peut être décidé.

L'évaluation des réponses par le comité peut prendre de 30 à 60 jours, selon la complexité et le volume des données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Des explications peuvent être présentées oralement au comité des médicaments à usage humain ou au comité des médicaments vétérinaires, à la demande du comité concerné ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le cas échéant.

### **3.5. Résultat de l'examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure centralisée**

À l'issue de la période d'évaluation, l'Agence adopte un avis relatif à la demande, ainsi que le rapport d'évaluation. L'Agence en informe le titulaire et les États membres concernés (le cas échéant). En cas de désaccord sur l'avis, le titulaire peut demander un réexamen de celui-ci conformément à la procédure décrite à l'article 9, paragraphe 2 et à l'article 34, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004.

Si l'Agence émet un avis favorable et si la ou les modifications en question ont une incidence sur les termes de la (des) décision(s) de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, l'Agence transmet son avis à la Commission accompagné des motifs qui le fondent ainsi que des documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché.

Si l'Agence considère que certaines modifications ne sont pas admissibles, la liste de ces dernières doit être annexée à l'avis. Les modifications peuvent être considérées comme admissibles pour certains des produits concernés uniquement.

À la réception d'un avis favorable des États membres concernés ou de la Commission, les étapes suivantes s'appliquent:

- En ce qui concerne les médicaments autorisés dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure purement nationale, les États membres concernés doivent approuver l'avis, en informer l'Agence et, s'il y a lieu, modifier les autorisations de mise sur le marché nationales dans un délai de 60 jours, pour autant que les documents nécessaires à ces modifications leur aient été transmis.

La ou les modifications mineures de type IB (à l'exception de celles qui sont regroupées avec une ou plusieurs modifications majeures de type II) peuvent être mises en œuvre dès la réception de l'avis favorable de l'Agence.

La ou les modifications majeures de type II (et la ou les modifications mineures de type IB regroupées avec la ou les modifications de type II) peuvent être mises en œuvre 30 jours après la réception de l'avis favorable de l'Agence, à condition: i) que les documents nécessaires à la modification de la ou des autorisations de mise sur le marché aient été transmis aux États membres concernés et ii) que la demande n'ait pas donné lieu à une saisine.

- En ce qui concerne les médicaments autorisés dans le cadre de la procédure centralisée, la Commission modifie la ou les autorisations de mise sur le marché concernées dans un délai de deux mois, s'il y a lieu et pour autant que les documents nécessaires à cette fin lui aient été transmis. Cette disposition s'applique dans les cas suivants:

- i) modifications liées à l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou à la modification d'une indication existante;
- ii) modifications liées à l'ajout d'une nouvelle contre-indication;
- iii) modifications liées à un changement de posologie;
- iv) modifications liées à l'ajout ou au changement d'une espèce cible non productrice de denrées alimentaires pour les médicaments vétérinaires;
- v) modifications concernant le remplacement ou l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une combinaison de sérotypes, de souches ou d'antigènes, pour un vaccin vétérinaire;
- vi) modifications de la substance active d'un vaccin saisonnier, pré-pandémique ou pandémique, contre la grippe humaine;
- vii) modifications concernant le temps d'attente pour un médicament vétérinaire;
- viii) autres modifications de type II destinées à mettre en œuvre les modifications de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché motivées par un problème important en matière de santé publique ou, dans le cas de médicaments vétérinaires, par un problème important en matière de santé animale ou d'environnement.

En ce qui concerne les autres modifications, la Commission modifie la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché au plus tard dans les douze mois.

La ou les modifications mineures de type IB (à l'exception de celles qui sont regroupées avec une ou plusieurs modifications majeures de type II) peuvent être mises en œuvre dès la réception de l'avis favorable de l'Agence.

La ou les modifications majeures de type II (et la ou les modifications mineures de type IB regroupées avec la ou les modifications de type II), à l'exception des modifications qui requièrent l'adoption d'une décision de la Commission dans un délai de deux mois, peuvent être mises en œuvre 30 jours après la réception de l'avis favorable de l'Agence, à condition que les documents nécessaires à la modification de la ou des autorisations de mise sur le marché aient été transmis.

#### 4. ANNEXE

La présente annexe comprend quatre chapitres consacrés aux modifications suivantes: A) Modifications administratives, B) Modifications qualitatives, C) Modifications liées à la sécurité, à l'efficacité et à la pharmacovigilance et D) Modifications spécifiques dans les dossiers permanents du plasma et les dossiers permanents de l'antigène vaccinant.

Lorsqu'il doit être fait référence à une modification spécifique dans la présente annexe, la modification concernée doit être citée en utilisant le modèle X.N.x.n («code de la modification») où:

- X fait référence à la lettre majuscule désignant le chapitre de la présente annexe dans lequel la modification est incluse (par exemple A, B, C ou D),
- N fait référence au chiffre romain désignant la section du chapitre dans laquelle la modification est incluse (par exemple I, II, III...),
- x fait référence à la lettre désignant la sous-section du chapitre dans laquelle la modification est incluse (par exemple a, b, c...),
- n fait référence au numéro attribué à une modification spécifique dans la présente annexe (par exemple 1, 2, 3...).

Pour chaque chapitre, l'annexe comporte:

- une liste des modifications à classer en tant que modifications mineures de type IA ou modifications majeures de type II conformément aux définitions de l'article 2 et de l'annexe II du règlement «Modifications». Il est également précisé quelles modifications mineures de type IA nécessitent une notification immédiate conformément à l'article 8, paragraphe 1, du règlement «Modifications»,
- une liste des modifications devant être considérées comme des modifications mineures de type IB. Il est à noter que, conformément à l'article 3 du règlement «Modifications», cette catégorie s'applique par défaut. Par conséquent, la présente annexe n'entend pas établir de liste exhaustive pour cette catégorie de modifications.

La présente annexe ne traite pas de la classification des extensions étant donné que celles-ci sont recensées de façon exhaustive à l'annexe I du règlement «Modifications». Toutes les modifications visées à l'annexe I du règlement «Modifications» doivent être considérées comme des extensions des autorisations de mise sur le marché; toute autre modification ne peut être considérée comme telle.

Lorsqu'une ou plusieurs conditions établies dans la présente annexe concernant une modification mineure de type IA ne sont pas remplies, la modification en question peut être soumise en tant que modification de type IB («type IB par défaut») si elle n'est pas classée spécifiquement en tant que modification majeure de type II dans la présente annexe ou dans une recommandation émise en vertu de l'article 5 du règlement «Modifications», ou si le demandeur ne considère pas que la modification est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament.

Si l'autorité compétente considère qu'une modification soumise en tant que modification de type IB par défaut est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, elle peut exiger que la demande soit classée dans une catégorie supérieure et traitée comme une demande de modification de type II.

Aux fins de la présente annexe, «procédure d'essai» a la même signification que «procédure d'analyse» et «limites» a le même sens que «critères d'acceptation». On entend par «paramètre de spécification» le facteur qualificatif pour lequel une procédure d'essai ainsi que des limites ont été fixées, par exemple le dosage, l'identité ou la teneur en eau. L'ajout ou la suppression d'un paramètre de spécification concerne donc également la méthode d'essai et les limites correspondantes.

Lorsque plusieurs modifications mineures (par exemple d'une même méthode ou matière ou d'un même procédé) doivent intervenir en même temps ou dans le cas d'une mise à jour majeure des informations qualitatives relatives à la substance active ou au produit fini, le demandeur doit prendre en compte l'impact global de ces modifications sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament au moment de déterminer la classification appropriée et soumettre les modifications en conséquence.

Les données spécifiques à l'appui des modifications des types IB et II dépendent de la nature spécifique de la modification.

En outre, si une modification entraîne la révision du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage ou de la notice (dénommés conjointement «informations produit»), cette révision est considérée comme faisant partie intégrante de la modification. Dans ce cas, les informations «produit» actualisées doivent être jointes à la demande, accompagnées des traductions correspondantes. Des échantillons ou des maquettes doivent être fournis à l'État membre de référence, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence.

Il n'est pas nécessaire d'informer les autorités compétentes de l'édition d'une monographie actualisée de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre, s'il est fait référence à «l'édition actuelle» dans le dossier d'un médicament autorisé. Il est rappelé aux demandeurs que la mise en conformité avec la monographie actualisée doit être effectuée dans les six mois.

Toute modification du contenu du dossier à l'appui du certificat de conformité à la pharmacopée européenne doit être soumise à la direction européenne de la qualité du médicament (DEQM). Toutefois, si le certificat est révisé à la suite de l'évaluation de cette modification par la DEQM, toute autorisation de mise sur le marché concernée doit être actualisée en conséquence.

Conformément à l'annexe I, partie III, point 1, de la directive 2001/83/CE, les changements dans les dossiers permanents du plasma (ci-après les «DPP») et les dossiers permanents de l'antigène vaccinant (ci-après les «DPAV») sont soumis aux procédures d'évaluation des modifications définies dans le règlement «Modifications». En conséquence, le chapitre D des présentes lignes directrices contient une liste des modifications spécifiques pour ces DPP ou DPAV. À l'issue d'un réexamen de ces modifications, toute autorisation de mise sur le marché concernée doit être actualisée conformément au chapitre B, section V, des présentes lignes directrices. Si les documents concernant le plasma humain utilisé comme matière première dans un médicament dérivé du plasma ne sont pas soumis en tant que DPP, les modifications de cette matière première telle que décrite dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché doivent également être traitées conformément à la présente annexe.

Dans la présente annexe, on entend par «modifications du dossier d'autorisation de mise sur le marché», sauf indication contraire, les ajouts, remplacements ou suppressions. Les changements d'ordre purement rédactionnel ne sont généralement pas soumis en tant que modification séparée mais peuvent être inclus dans une modification de la partie concernée du dossier. En pareil cas, ces changements doivent être clairement signalés comme changements rédactionnels dans le formulaire de demande, et il convient de joindre une déclaration attestant que lesdits changements n'impliquent pas de modification du contenu de la partie concernée du dossier allant au-delà de la modification soumise. Il est à noter que les changements rédactionnels englobent la suppression de textes obsolètes ou redondants mais non la suppression de paramètres de spécification ou de descriptifs de fabrication.

## ANNEXE

<i>Nature et ampleur des modifications</i>	<i>Modification</i>	<i>Page</i>
A. <b>MODIFICATIONS ADMINISTRATIVES</b> .....	1-8	21
B. <b>MODIFICATIONS QUALITATIVES</b> .....		23
I. <b>Substance active</b> .....		23
a) Fabrication .....	1-5	23
b) Contrôle de la substance active .....	1-2	28
c) Système de fermeture du contenant .....	1-3	30
d) Stabilité .....	1	33
e) Intervalle de tolérance et protocole de gestion des modifications après autorisation .....	1-5	34
II. <b>Produit fini</b> .....		35
a) Description et composition .....	1-6	35
b) Fabrication .....	1-5	40
c) Contrôle des excipients .....	1-4	47
d) Contrôle du produit fini .....	1-3	50
e) Système de fermeture du contenant .....	1-7	52
f) Stabilité .....	1	57
g) Intervalle de tolérance et protocole de gestion des modifications après autorisation .....	1-5	59
h) Innocuité des agents adventices .....	1	60
III. <b>CEP/EST/monographies</b> .....	1-2	61
IV. <b>Dispositifs médicaux</b> .....	1-3	64
V. <b>Modifications d'une autorisation de mise sur le marché résultant d'autres procédures réglementaires</b> .....		66
a) DPP/DPAV .....	1-2	66
b) Saisine .....	1	67
C. <b>MODIFICATIONS CONCERNANT LA SÉCURITÉ, L'EFFICACITÉ, LA PHARMACOVIGILANCE</b> .....		68
I. <b>Médicaments à usage humain et vétérinaires</b> .....	1-13	68
II. <b>Médicaments vétérinaires — modifications spécifiques</b> .....	1-8	73
D. <b>DPP/DPAV</b> .....	1-23	74



## A. MODIFICATIONS ADMINISTRATIVES

A.1 Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Conditions**

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rester la même entité juridique.

**Documents**

1. Un document officiel émanant d'un organisme officiel compétent (par exemple, Chambre de commerce) faisant apparaître le nouveau nom ou la nouvelle adresse.
2. Informations «produit» révisées.

A.2 Changement dans la dénomination (de fantaisie) du médicament	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale		2	IB

**Conditions**

1. La vérification par l'EMA de l'acceptabilité de la nouvelle dénomination s'est conclue par une réponse positive.

**Documents**

1. Copie de la lettre de l'EMA portant acceptation de la nouvelle dénomination (de fantaisie).
2. Informations «produit» révisées.

A.3 Changement dans la dénomination de la substance active ou d'un excipient	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1, 2	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Conditions**

1. La substance active/l'excipient doivent rester les mêmes.
2. S'agissant des médicaments vétérinaires destinés à des espèces productrices de denrées alimentaires, la nouvelle dénomination a été publiée dans le règlement (CE) n° 470/2009 avant la mise en œuvre de la modification.

**Documents**

1. Preuve de l'acceptation par l'OMS ou copie de la liste des DCI. Le cas échéant, la preuve que la modification est conforme à la pharmacopée européenne. Pour les médicaments à base de plantes, une déclaration attestant que la dénomination est conforme aux lignes directrices sur la qualité des médicaments à base de plantes et aux lignes directrices sur la déclaration des substances et préparations végétales dans les médicaments (traditionnels) à base de plantes.
2. Informations «produit» révisées.

A.4 Changement du nom et/ou de l'adresse: du fabricant (y compris, le cas échéant, des sites de contrôle de la qualité) ou du titulaire du DPSA, ou du fournisseur de la substance active, de la matière première, du réactif ou de la substance intermédiaire utilisés dans la fabrication de la substance active (si précisé dans le dossier technique), lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne, ou du fabricant d'un excipient nouveau (si précisé dans le dossier technique).	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1, 2, 3	IA

**Conditions**

1. Le site de fabrication et toutes les opérations de fabrication doivent rester les mêmes.

**Documents**

1. Un document officiel émanant d'un organisme officiel compétent (par exemple, Chambre de commerce) faisant apparaître le nouveau nom et/ou la nouvelle adresse.
2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
3. En cas de changement concernant le nom du titulaire du dossier permanent de la substance active, la «lettre d'accès» actualisée.

A.5 Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant/de l'importateur du produit fini (y compris les sites de libération des lots et de contrôle de la qualité)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Les activités pour lesquelles le fabricant/l'importateur est responsable incluent la libération des lots	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Les activités pour lesquelles le fabricant/l'importateur est responsable n'incluent pas la libération des lots	1	1, 2	IA

**Conditions**

1. Le site de fabrication faisant l'objet du changement de nom/d'adresse et toutes les opérations de fabrication doivent rester les mêmes.

**Documents**

1. Copie de l'autorisation de fabrication modifiée, si disponible, ou un document officiel émanant d'un organisme officiel compétent (par exemple, Chambre de commerce ou, à défaut, une agence de réglementation) faisant apparaître le nouveau nom et/ou la nouvelle adresse.
2. Le cas échéant, version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, si nécessaire.

A.6 Changement du code ATC ou du code ATC Vet	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1, 2	IA

**Conditions**

1. Le changement est effectué après attribution ou modification du code ATC ou du code ATC Vet par l'OMS.

**Documents**

1. Preuve de l'acceptation (par l'OMS) ou copie de la liste des codes ATC/ATC Vet.
2. Informations «produit» révisées.

A.7 Suppression de sites de fabrication pour une substance active, une substance intermédiaire ou un produit fini, d'un site de conditionnement, d'un fabricant responsable de la libération des lots, d'un site de contrôle des lots ou d'un fournisseur de matières premières, de réactifs ou d'excipients (si mentionné dans le dossier) (*)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1, 2	1, 2	IA

**Conditions**

1. Il doit rester au moins un site/fabricant, autorisé précédemment, qui remplit la même fonction que celui ou ceux concernés par la suppression. Le cas échéant, il doit rester dans l'Union européenne/EEE au moins un fabricant responsable de la libération des lots, capable de certifier l'essai des produits aux fins de la libération des lots au sein de l'Union européenne/EEE.
2. La suppression ne doit pas être due à des lacunes sérieuses liées à la fabrication.

**Documents**

1. Le formulaire de demande de modification doit clairement préciser le fabricant «actuel» et le fabricant «proposé», tels que mentionnés à la section 2.5 du formulaire de demande d'autorisation de mise sur le marché.
2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, si nécessaire.

(\*) Note: Lorsque les autorités ont notifié leur intention d'effectuer une inspection, la suppression du site concerné doit être signalée sans délai.

A.8 Changement de date de l'audit destiné à vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) par le fabricant de la substance active (*)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			IA

**Documents**

1. Confirmation écrite du fabricant du produit fini attestant la vérification du respect, par le fabricant de la substance active, des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication.

(\*) Note: Cette modification ne s'applique pas lorsque l'information pertinente a été transmise aux autorités d'une autre manière (notamment par le biais d'une «déclaration de la personne qualifiée»).

**B. MODIFICATIONS QUALITATIVES****B.I SUBSTANCE ACTIVE****B.I.a) Fabrication**

B.I.a.1 Changement du fabricant d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication d'une substance active, ou changement du fabricant de la substance active (y compris, le cas échéant, les sites de contrôle de qualité), lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Le fabricant proposé fait partie du même groupe pharmaceutique que le fabricant actuel approuvé	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA <sub>IN</sub>
b) Introduction d'un fabricant de la substance active sur la base d'un DPSA			II
c) Le fabricant proposé applique une voie de synthèse ou des conditions de fabrication substantiellement différentes, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes de la substance active, comme le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité			II
d) Nouveau fabricant de matières nécessitant une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST			II

e) Le changement concerne une substance active biologique ou une matière première, un réactif ou un intermédiaire utilisés dans la fabrication d'un médicament biologique/immunologique			II
f) Changements dans les modalités des tests de contrôle de qualité de la substance active — remplacement ou ajout d'un site d'essai ou de contrôle des lots	2, 4	1, 5	IA
g) Introduction d'un nouveau fabricant de la substance active sans DPSA et nécessitant une actualisation significative de la section du dossier relative à la substance active concernée			II
h) Ajout d'un site de stérilisation pour la substance active, qui utilise une méthode de la pharmacopée européenne		1, 2, 4, 5, 8	IB
i) Introduction d'un nouveau site de micronisation	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
j) Changements dans les modalités des tests de contrôle de qualité d'une substance active biologique: remplacement ou ajout d'un site d'essai/de contrôle des lots recourant notamment à une méthode biologique, immunologique ou immuno-chimique			II
k) Nouveau site de stockage de la banque de cellules primaires et/ou des banques de cellules de travail		1, 5	IB

#### Conditions

1. Pour les matières premières et les réactifs, les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication et les méthodes d'analyse de toutes les matières) sont identiques à celles déjà approuvées. Pour les substances intermédiaires et les substances actives, les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication et les méthodes d'analyse de toutes les matières), la méthode de préparation (y compris la taille des lots) et la voie de synthèse détaillée sont identiques à celles déjà approuvées.
2. La substance active n'est pas une substance biologique/immunologique ou stérile.
3. Lorsque des matières d'origine humaine ou animale sont utilisées dans le procédé, le fabricant ne recourt pas à un nouveau fournisseur nécessitant une évaluation de la sécurité virale ou de la conformité à l'actuelle «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire».
4. Le transfert de méthode de l'ancien au nouveau site a été effectué avec succès.
5. La spécification de la dimension des particules de la substance active et la méthode d'analyse correspondante restent inchangées.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), le cas échéant.
2. Une déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou du titulaire du DPSA, le cas échéant, confirmant que la voie de synthèse (ou, dans le cas de médicaments à base de plantes, s'il y a lieu, la méthode de préparation, l'origine géographique, la production du médicament à base de plantes et la voie de fabrication), les procédures de contrôle de la qualité ainsi que les spécifications de la substance active et de la matière première/du réactif/de la substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active (le cas échéant) sont les mêmes que celles déjà approuvées.
3. Soit un certificat EST de conformité à la pharmacopée européenne pour toute nouvelle source de matière soit, le cas échéant, une preuve documentaire que la source spécifique de la matière à risque du point de vue de l'EST a été évaluée précédemment par l'autorité compétente et satisfait aux critères de l'actuelle «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire». Les informations doivent comprendre les éléments suivants: le nom du fabricant, l'espèce et le tissu dont la matière est dérivée, le pays d'origine des animaux sources, l'utilisation et l'acceptation précédente. Pour la procédure centralisée, ces informations doivent être incluses dans un tableau A EST (et B, le cas échéant) mis à jour.



4. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) de la substance active des fabricants/sites actuels et proposés.
5. Le formulaire de demande de modification doit clairement préciser le fabricant «actuel» et le fabricant «proposé», tels que mentionnés à la section 2.5 du formulaire de demande d'autorisation de mise sur le marché.
6. Une déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'autorisation de fabrication mentionné dans la demande, lorsque la substance active est utilisée comme matière première, ainsi qu'une déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'autorisation de fabrication mentionné dans la demande en tant que responsable de la libération des lots. Ces déclarations doivent préciser que le ou les fabricants de la substance active mentionnés dans la demande agissent en conformité avec les lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières. Une seule déclaration peut suffire dans certaines conditions — voir note sous la modification n° B.II.b.1.
7. Le cas échéant, un engagement du fabricant de la substance active d'informer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout changement dans le procédé de fabrication, les spécifications et les procédures d'essai de la substance active.
8. Preuve que le site proposé est dûment autorisé pour la forme pharmaceutique ou le produit ou l'opération de fabrication concernés, c'est-à-dire:

Pour un site de fabrication situé dans l'Union européenne/EEE: une copie de l'actuelle autorisation de fabrication. Une référence à la base de données EudraGMP suffira.

Pour un site de fabrication situé en dehors de l'Union européenne/EEE, lorsque le pays concerné a signé avec l'Union européenne un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF): un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par l'autorité compétente concernée.

Pour un site de fabrication situé en dehors de l'Union européenne/EEE, lorsque le pays concerné n'a pas signé un tel accord de reconnaissance mutuelle: un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par un service d'inspection de l'un des États membres de l'Union européenne/EEE. Une référence à la base de données EudraGMP suffira.

B.I.a.2 Changements dans le procédé de fabrication de la substance active	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changement mineur dans le procédé de fabrication de la substance active	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Changement important dans le procédé de fabrication de la substance active, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament			II
c) Le changement concerne une substance biologique/immunologique ou l'utilisation d'une substance différente dérivée chimiquement dans la fabrication d'une substance biologique/immunologique, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, et n'est pas lié à un protocole			II
d) Le changement concerne un médicament à base de plantes et porte sur l'origine géographique, la voie de fabrication ou la production			II
e) Changement mineur de la partie confidentielle d'un dossier permanent de la substance active		1, 2, 3, 4	IB

#### Conditions

1. Aucune altération du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif ou des propriétés physico-chimiques.
2. La voie de synthèse demeure inchangée, c'est-à-dire que les substances intermédiaires restent les mêmes et qu'il n'y a pas de nouveaux réactifs, catalyseurs ou solvants utilisés dans le procédé. Dans le cas de médicaments à base de plantes, l'origine géographique, la production de la substance végétale et la voie de fabrication restent les mêmes.

3. Les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires restent inchangées.
4. Le changement est entièrement décrit dans la partie ouverte (partie du demandeur) du dossier permanent de la substance active, le cas échéant.
5. La substance active n'est pas une substance biologique/immunologique.
6. Le changement ne concerne pas l'origine géographique, la voie de fabrication ou la production d'un médicament à base de plantes.
7. Le changement ne porte pas sur la partie confidentielle d'un dossier permanent de la substance active.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou dans le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas) et du dossier permanent de la substance active approuvée (le cas échéant), y compris une comparaison directe du procédé actuel et du nouveau procédé.
2. Données d'analyse des lots (sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) fabriqués selon le procédé actuel et le procédé proposé.
3. Copie des spécifications approuvées de la substance active.
4. Déclaration du titulaire de l'AMM ou du titulaire du DPSA, le cas échéant, selon laquelle il n'y a pas de modification qualitative ou quantitative du profil d'impuretés ou de modification des propriétés physico-chimiques, la voie de synthèse reste la même et les spécifications de la substance active ou des intermédiaires sont inchangées.

Note: Concernant B.I.a.2.b, pour les substances actives chimiques, cela concerne les changements importants dans la voie de synthèse ou dans les conditions de fabrication, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes de la substance active, telles que le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité.

B.I.a.3 Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) de la substance active ou de la substance intermédiaire utilisée dans le procédé de fabrication de la substance active	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Jusqu'à 10 fois inférieure	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) La modification nécessite l'évaluation de la comparabilité d'une substance active biologique/immunologique			II
d) Plus de 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot		1, 2, 3, 4	IB
e) L'échelle pour une substance active biologique/immunologique est augmentée/diminuée sans changement de procédé (par exemple duplication d'une ligne)		1, 2, 3, 4	IB

#### Conditions

1. Les changements dans les méthodes de fabrication résultent uniquement du passage à une échelle supérieure ou inférieure, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente.
2. Les résultats d'essais portant sur au moins deux lots conformément aux spécifications doivent être disponibles pour la taille de lot proposée.
3. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.
4. Le changement n'altère pas la reproductibilité du procédé.
5. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.

6. Les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires restent inchangées.
7. La substance active n'est pas stérile.
8. La taille du lot n'est pas plus de 10 fois inférieure ou supérieure à la taille de lot prévue au moment de l'octroi de l'AMM ou à celle qui a résulté d'un changement ultérieur non approuvé comme une modification de type IA.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Numéros de lot des lots testés ayant la taille de lot proposée.
3. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins un lot de production de la substance active ou de la substance intermédiaire (selon le cas), fabriqué selon la taille actuelle approuvée et selon la taille proposée. Les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'AMM (accompagnées de la proposition d'action corrective) si elles se situent en dehors des limites des spécifications.
4. Copie des spécifications approuvées de la substance active (et de la substance intermédiaire, le cas échéant).
5. Déclaration du titulaire de l'AMM ou du titulaire du DPSA, selon le cas, précisant que les changements dans les méthodes de fabrication résultent uniquement du passage à une échelle supérieure ou inférieure, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente, et que le changement n'altère pas la reproductibilité du procédé, qu'il n'est pas le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication et n'est pas dû à des préoccupations relatives à la stabilité et, par ailleurs, que les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires restent les mêmes.

<b>B.Ia.4 Changement dans les essais en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication de la substance active</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ajout d'un nouvel essai et de nouvelles limites en cours de fabrication	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
d) Extension des limites approuvées appliquées en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active			II
e) Suppression d'un essai en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active			II
f) Ajout ou remplacement d'un essai en cours de fabrication en raison d'un problème de sécurité ou de qualité		1, 2, 3, 4, 6	IB

#### Conditions

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple, nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.

6. La nouvelle méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
7. Le paramètre de spécification ne correspond pas à un paramètre critique, par exemple l'un des paramètres suivants: dosage, impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication de la substance active), caractéristiques physiques critiques, comme la dimension des particules, la densité en vrac ou après tassement, essai d'identification, eau, demande de changement de la fréquence du contrôle.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Tableau comparatif des essais en cours de fabrication actuels et proposés.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse non mentionnée dans la pharmacopée et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production (3 lots de production pour les substances biologiques, sauf justification contraire) de la substance active pour tous les paramètres de spécification.
5. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'AMM ou le titulaire du DPSA, selon le cas, montrant que les essais en cours de fabrication ne sont pas significatifs ou qu'ils sont obsolètes.
6. Justification du titulaire de l'AMM ou du titulaire du DPSA, selon le cas, pour les nouvelles limites et le nouvel essai en cours de fabrication.

B.I.a.5 Changements dans la substance active d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Remplacement de la ou des souches d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine			II

#### B.I.b) Contrôle de la substance active

B.I.b.1 Changement des paramètres de spécification et/ou des limites d'une substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Resserrement des limites de spécification pour les médicaments soumis à la procédure de libération des lots par l'autorité de contrôle officielle	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Resserrement des limites de spécification	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
e) Suppression d'un paramètre de spécification susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini			II
f) Modification en dehors des limites des spécifications pour la substance active			II



g) Extension des limites des spécifications approuvées pour les matières premières/substances intermédiaires, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini			II
h) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des substances biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
i) Lorsqu'il n'existe pas de monographie pour la substance active dans la pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée nationale d'un État membre, remplacement de la spécification de la pharmacopée interne par une spécification d'une pharmacopée non officielle ou d'une pharmacopée d'un pays tiers		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Conditions

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple: nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
6. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
7. Quelle que soit la matière, le changement ne concerne pas une impureté génotoxique. S'il concerne la substance active finale (contrairement aux solvants résiduels, qui doivent être en conformité avec les limites ICH/VICH), le contrôle d'une nouvelle impureté doit se conformer à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale d'un État membre.
8. Le paramètre de spécification ne correspond pas à un paramètre critique, par exemple l'un des paramètres suivants: dosage, impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication de la substance active), caractéristiques physiques critiques, comme la dimension des particules, la densité en vrac ou après tassement, essai d'identification, eau, demande de contrôle non systématique.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production (3 lots de production pour les substances biologiques, sauf justification contraire) de la substance concernée pour tous les paramètres de spécification.
5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote contenant la substance active satisfaisant aux spécifications actuelles et proposées. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
6. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'AMM ou le titulaire du DPSA, selon le cas, montrant que le paramètre en cours de fabrication n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
7. Justification du titulaire de l'AMM ou du titulaire du DPSA, selon le cas, pour le nouveau paramètre de spécification ainsi que les limites.

B.I.b.2 Changement dans la procédure d'essai pour la substance active ou une matière première/un réactif/un intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Suppression d'une procédure d'essai pour la substance active ou une matière première/un réactif/un intermédiaire, lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	7	1	IA
c) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) pour un réactif, n'ayant pas d'effet significatif sur la qualité globale de la substance active	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Changement important (ou remplacement) concernant une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou concernant une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique			II
e) Autres changements concernant une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) de la substance active ou d'une matière première/d'un intermédiaire		1, 2	IB

#### Conditions

- Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
- Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées; aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.
- La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple: changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
- La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
- La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
- La substance active n'est pas une substance biologique/immunologique.
- Une procédure d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette procédure n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA/IA(IN).

#### Documents

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthodologie analytique, un résumé des données de validation, des spécifications révisées pour les impuretés (le cas échéant).
- Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

#### B.I.c) Système de fermeture du contenant

B.I.c.1 Changement dans le conditionnement primaire de la substance active	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Composition qualitative et/ou quantitative	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

<b>b) Composition qualitative et/ou quantitative pour les substances actives biologiques ou immunologiques stériles et non congelées</b>			<b>II</b>
<b>c) Substances actives liquides (non stériles)</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>IB</b>

#### Conditions

1. Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes.
2. Les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH/VICH et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués dans au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois. Toutefois, si le conditionnement proposé est plus résistant que le conditionnement existant, il n'est pas nécessaire que les données de stabilité sur trois mois soient déjà disponibles. Ces études doivent être finalisées et les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation ou de la période de recontrôle.
3. Les substances actives stériles, liquides et biologiques/immunologiques sont exclues.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (par exemple, données comparatives sur la perméabilité à O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, à l'humidité), y compris la confirmation que le matériau satisfait aux exigences pertinentes de la pharmacopée ou de la législation de l'Union sur les matières plastiques et les objets en contact avec des denrées alimentaires.
3. Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (par exemple, pas de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte des composants du produit dans le conditionnement), y compris la confirmation que le matériau satisfait aux exigences pertinentes de la pharmacopée ou de la législation de l'Union sur les matières plastiques et les objets en contact avec des denrées alimentaires.
4. Déclaration, par le titulaire de l'AMM ou le titulaire du DPSA, selon le cas, que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH/VICH (avec indication des numéros de lots concernés), que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.
5. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH/VICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la période de recontrôle approuvée.
6. Comparaison des spécifications actuelles et des spécifications proposées du conditionnement primaire, le cas échéant.

<b>B.I.c.2 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire de la substance active</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
<b>a) Resserrement des limites des spécifications</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<b>c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète)</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
<b>d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité.</b>		<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IB</b>

**Conditions**

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II), à moins qu'il n'ait été évalué précédemment et adopté dans le cadre d'une mesure de suivi.
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication du matériau de conditionnement ou durant le stockage de la substance active.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.

**Documents**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots du conditionnement primaire pour tous les paramètres de spécification.
5. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'AMM ou le titulaire du DPSA, selon le cas, montrant que le paramètre en cours de fabrication n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
6. Justification du titulaire de l'AMM ou du titulaire du DPSA, selon le cas, pour le nouveau paramètre de spécification ainsi que les limites.

<b>B.I.c.3 Changement dans la procédure d'essai du conditionnement primaire de la substance active</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
<b>a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée</b>	1, 2, 3,	1, 2	IA
<b>b) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)</b>	1, 3, 4	1, 2	IA
<b>c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée</b>	5	1	IA

**Conditions**

1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
2. La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple, changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
3. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
4. La substance active/le produit fini n'est pas biologique/immunologique.
5. Il existe encore une procédure d'essai enregistrée pour le paramètre de spécification et cette procédure n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA/IA(IN).



**Documents**

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthodologie analytique et un résumé des données de validation.
- Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

B.I.d) *Stabilité*

B.I.d.1 Changement dans la période de recontrôle/de stockage ou dans les conditions de stockage de la substance active lorsque le dossier approuvé ne contient pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne couvrant la période de recontrôle	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Période de recontrôle/de stockage			
1. Réduction	1	1, 2, 3	IA
2. Extension de la période de recontrôle sur la base d'une extrapolation des données de stabilité non conformes aux lignes directrices ICH/VICH (*)			II
3. Extension de la période de stockage d'une substance active biologique/immunologique non conforme à un protocole de stabilité approuvé			II
4. Extension ou introduction d'une période de recontrôle/de stockage sur la base de données en temps réel		1, 2, 3	IB
b) Conditions de stockage			
1. Adoption de conditions de stockage de la substance active plus restrictives	1	1, 2, 3	IA
2. Changement dans les conditions de stockage de substances actives biologiques ou immunologiques lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées conformément à un protocole de stabilité actuellement approuvé			II
3. Changement dans les conditions de stockage de la substance active		1, 2, 3	IB
c) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé	1, 2	1, 4	IA

**Conditions**

- Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.
- Le changement ne porte pas sur un élargissement des critères d'acceptation relatifs aux paramètres testés, sur une suppression de paramètres indicatifs de stabilité ou sur une réduction de la fréquence des essais.

**Documents**

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas). Le dossier doit inclure les résultats des études de stabilité appropriées en temps réel, réalisées conformément aux lignes directrices en matière de stabilité

applicables, sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (trois lots pour les médicaments biologiques) de la substance active dans le matériau de conditionnement autorisé et couvrant la période de recontrôle requise ou les conditions de stockage requises.

2. Confirmation que les études de stabilité ont été effectuées conformément au protocole actuel approuvé. Les études doivent montrer que les spécifications approuvées en matière de stabilité sont encore respectées.
3. Copie des spécifications approuvées de la substance active.
4. Justification des changements proposés.

(\*) Note: La période de recontrôle n'est pas applicable pour une substance active biologique ou immunologique.

#### B.I.e) Intervalle de tolérance et protocoles de gestion des modifications après autorisation

B.I.e.1 Introduction d'un nouvel intervalle de tolérance ou extension d'un intervalle de tolérance approuvé pour la substance active, concernant:	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Une opération unitaire dans le procédé de fabrication de la substance active, y compris les contrôles en cours de fabrication et/ou les procédures d'essai en résultant		1, 2, 3	II
b) Procédures d'essai pour les matières premières/réactifs/intermédiaires et/ou la substance active		1, 2, 3	II

#### Documents

1. L'intervalle de tolérance a été conçu conformément aux lignes directrices scientifiques applicables aux niveaux européen et international. Résultats d'études sur les produits, les procédés et le développement analytique (par exemple, interaction des différents paramètres constituant l'intervalle de tolérance, évaluation des risques et études à plusieurs variables, selon le cas) prouvant, le cas échéant, que le demandeur a parfaitement compris comment les propriétés des matières et les paramètres du procédé influent sur les caractéristiques qui sont essentielles pour la qualité de la substance active.
2. Description de l'intervalle de tolérance sous forme de tableau, comprenant les variables (propriétés des matières et paramètres du procédé, selon le cas) et la fourchette proposée pour leurs valeurs.
3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).

B.I.e.2 Introduction d'un protocole de gestion des modifications après autorisation relatif à la substance active	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1, 2, 3	II

#### Documents

1. Description détaillée de la modification proposée.
2. Protocole de gestion des modifications relatif à la substance active.
3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).

B.I.e.3 Suppression d'un protocole approuvé de gestion des modifications relatif à la substance active	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

#### Conditions

1. La suppression du protocole approuvé de gestion des modifications relatif à la substance active n'est pas la conséquence d'événements imprévus ni de résultats en dehors des spécifications au cours de la mise en œuvre de la ou des modifications décrites dans le protocole et n'a pas d'incidence sur les informations déjà approuvées contenues dans le dossier.

**Documents**

1. Justification de la suppression proposée.
2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).

B.I.e.4 Changements apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changements majeurs apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications			II
b) Changements mineurs apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications, qui n'ont pas d'incidence sur la stratégie définie dans le protocole		1	IB

**Documents**

1. Déclaration selon laquelle les changements restent dans le cadre des limites actuellement approuvées. Autre déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas requise pour les médicaments biologiques/immunologiques.

B.I.e.5 Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole approuvé de gestion des modifications	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) La mise en œuvre du changement ne nécessite pas d'informations complémentaires	1	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
b) La mise en œuvre du changement nécessite des informations complémentaires		1, 2, 3, 4	IB
c) Mise en œuvre d'un changement pour un médicament biologique/immunologique		1, 2, 3, 4, 5	IB

**Conditions**

1. Le changement proposé a été effectué en parfaite conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications.

**Documents**

1. Référence au protocole approuvé de gestion des modifications.
2. Déclaration contenant les informations suivantes: le changement est en conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications et les résultats de l'étude répondent aux critères d'acceptation indiqués dans le protocole. Autre déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas requise pour les médicaments biologiques/immunologiques.
3. Résultats des études menées en conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications.
4. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
5. Copie des spécifications approuvées de la substance active.

**B.II. PRODUIT FINI***B.II.a) Description et composition*

B.II.a.1 Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages, y compris remplacement ou ajout d'encres utilisées pour le marquage des médicaments	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changement de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>

<b>b) Changement des lignes de sécabilité conçues pour une division en parts égales</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
---	--	----------------	-----------

**Conditions**

1. Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit fini restent inchangées (sauf en ce qui concerne l'apparence).
2. L'encre doit être conforme aux dispositions applicables de la législation pharmaceutique.
3. Les lignes de sécabilité ne sont pas conçues pour une division en parts égales.
4. Les marquages du produit servant à différencier les dosages ne doivent pas être complètement supprimés.

**Documents**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris un schéma détaillé ou une description écrite de l'apparence actuelle et de la nouvelle apparence, et des informations «produit» révisées, si nécessaire.
2. Échantillons du produit fini, le cas échéant (voir avis aux demandeurs — Exigences relatives aux échantillons dans les États membres).
3. Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la pharmacopée européenne, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques/du dosage correct.

<b>B.II.a.2 Changement dans la forme ou les dimensions de la forme pharmaceutique</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
<b>a) Comprimés à libération immédiate, capsules, suppositoires ou ovules</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IB</b>
<b>c) Ajout d'une nouvelle trousse pour préparation radiopharmaceutique avec un volume de remplissage différent</b>			<b>II</b>

**Conditions**

1. Le cas échéant, le profil de dissolution du produit reformulé est comparable à l'ancien. S'agissant des médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
2. Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit restent inchangées (sauf en ce qui concerne les dimensions).
3. La composition qualitative ou quantitative ainsi que la masse moyenne restent inchangées.
4. La modification ne concerne pas des comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales.

**Documents**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris un schéma détaillé de la situation actuelle et de la situation proposée, et informations «produit» révisées, si nécessaire.
2. Données comparatives sur la dissolution pour au moins un lot pilote dans les dimensions actuelles et les dimensions proposées (pas de différences significatives concernant la comparabilité; voir les lignes directrices sur la biodisponibilité applicables aux médicaments à usage humain ou vétérinaire). Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
3. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité applicables aux médicaments à usage humain ou vétérinaire.



4. Échantillons du produit fini, le cas échéant (voir avis aux demandeurs — Exigences relatives aux échantillons dans les États membres).
5. Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la pharmacopée européenne, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques/du dosage correct.

Note: Concernant le point B.II.a.2.c), il est rappelé aux demandeurs que tout changement apporté au dosage du médicament requiert la soumission d'une demande d'extension.

B.II.a.3 Changements dans la composition (excipients) du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
<b>a) Changements dans les composants du système d'aromatisation ou de coloration</b>			
1. Ajout, suppression ou remplacement	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>
2. Augmentation ou réduction	1, 2, 3, 4, 11	1, 2, 4	IA
3. Médicaments vétérinaires biologiques administrés par voie orale dans lesquels l'agent colorant ou aromatisant est important pour l'absorption par les espèces animales cibles			II
<b>b) Autres excipients</b>			
1. Tout ajustement mineur de la composition quantitative du produit fini pour ce qui est des excipients	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Changements qualitatifs ou quantitatifs concernant un ou plusieurs excipients, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité du médicament			II
3. Changement concernant un médicament biologique/immunologique			II
4. Tout nouvel excipient impliquant l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST			II
5. Changement étayé par une étude de bioéquivalence			II
6. Remplacement d'un seul excipient par un excipient comparable ayant les mêmes caractéristiques fonctionnelles et à un niveau similaire		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

#### Conditions

1. Il n'y a pas de changement dans les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (par exemple: temps de désagrégation, profil de dissolution).
2. Tout ajustement mineur de la préparation en vue de maintenir le poids total doit être effectué à l'aide d'un excipient qui constitue déjà une part importante de la formulation du produit fini.
3. La spécification du produit fini a été actualisée uniquement en ce qui concerne l'apparence/l'odeur/le goût; le cas échéant, suppression d'un test d'identification.
4. Les études de stabilité ont débuté dans des conditions ICH/VICH (avec indication des numéros de lots) et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose — au moment de la mise en œuvre pour les types IA et au moment de la notification pour les types IB — de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et le profil de stabilité est similaire à la situation actuelle enregistrée. La garantie est donnée que ces études seront finalisées

- et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée. De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.
5. Tout nouveau composant proposé doit être conforme aux exigences des directives applicables [par exemple, les directives 94/36/CE du Parlement européen et du Conseil <sup>(1)</sup> et 2008/128/CE de la Commission <sup>(2)</sup> pour les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires et la directive 88/388/CEE du Conseil <sup>(3)</sup> pour les arômes].
  6. Les nouveaux composants ne doivent pas contenir de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale ou de conformité à l'actuelle «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire».
  7. Le cas échéant, le changement n'a pas d'incidence sur la différenciation entre les dosages et n'a pas d'impact négatif sur l'acceptabilité du goût pour les formulations pédiatriques.
  8. Le profil de dissolution du nouveau médicament, établi sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien (pas de différences significatives en termes de comparabilité; voir les lignes directrices sur la biodisponibilité applicables aux médicaments à usage humain ou vétérinaire). Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
  9. Le changement n'est pas la conséquence de problèmes de stabilité et/ou n'entraîne pas de risques potentiels pour la sécurité, notamment en termes de différenciation entre dosages.
  10. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.
  11. S'agissant des médicaments vétérinaires administrés par voie orale, le changement n'a aucune incidence sur l'absorption par l'espèce animale cible.

---

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris méthode d'identification de tout colorant nouveau, le cas échéant, et informations «produit» révisées, si nécessaire.
2. Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH/VICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.
3. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH/VICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.
4. Échantillon du nouveau produit, le cas échéant (voir avis aux demandeurs — Exigences relatives aux échantillons dans les États membres).
5. Soit un certificat de conformité à la pharmacopée européenne pour tout nouveau composant d'origine animale présentant un risque d'EST soit, le cas échéant, des documents prouvant que la source spécifique de la matière à risque du point de vue de l'EST a été évaluée précédemment par l'autorité compétente et satisfait aux dispositions de l'actuelle «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire». Les informations suivantes doivent être incluses pour toute matière de ce type: nom du fabricant, espèce et tissu dont la matière est dérivée, pays d'origine des animaux sources et utilisation de la matière.  
  
Pour la procédure centralisée, ces informations doivent être incluses dans un tableau A EST (et B, le cas échéant) mis à jour.
6. Données démontrant que le nouvel excipient n'interfère pas avec les méthodes d'essai des spécifications du produit fini, le cas échéant.
7. La justification du changement/du choix des excipients etc. doit être apportée au moyen de données scientifiques relatives au développement galénique (y compris, selon le cas, les aspects liés à la stabilité et la préservation antimicrobienne).

8. Pour les formes de dosage solides, données comparatives sur le profil de dissolution pour au moins deux lots à l'échelle pilote du produit fini dans la nouvelle et l'ancienne composition. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
9. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à l'actuelle «Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence».
10. Pour les médicaments vétérinaires destinés à des espèces animales productrices de denrées alimentaires, la preuve que l'excipient est classé conformément à l'article 14, paragraphe 2, point c), du règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, ou, si ce n'est pas le cas, une preuve que l'excipient n'est pas pharmacologiquement actif à la dose à laquelle il est administré à l'animal cible.

(<sup>1</sup>) JO L 237 du 10.9.1994, p. 13.

(<sup>2</sup>) JO L 6 du 10.1.2009, p. 20.

(<sup>3</sup>) JO L 184 du 15.7.1988, p. 61.

<b>B.II.a.4 Changement apporté à la masse de l'enrobage des formes de dosage à usage oral ou à la masse des capsules vides</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
<b>a) Formes pharmaceutiques solides à usage oral</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée pour lesquelles l'enrobage est un facteur déterminant du mécanisme de libération</b>			<b>II</b>

#### Conditions

1. Le profil de dissolution du nouveau médicament, déterminé sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
2. L'enrobage n'est pas un facteur critique pour le mécanisme de libération.
3. Les spécifications du produit fini ont été actualisées uniquement en ce qui concerne la masse et les dimensions, le cas échéant.
4. Les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées. Les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH/VICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée. De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.

<b>B.II.a.5 Changement dans la concentration d'un médicament unidose à administrer en totalité par voie parentérale, lorsque la quantité de substance active par dose unitaire (c'est-à-dire le dosage) reste inchangée</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			<b>II</b>

B.II.a.6 Suppression du récipient à solvant/diluant dans l'emballage	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1, 2	IB

#### Documents

- Justification de la suppression, y compris informations sur les méthodes alternatives pour obtenir le solvant/diluant tel que requis pour une utilisation sûre et efficace du médicament.
- Informations «produit» révisées.

#### B.II.b) Fabrication

B.II.b.1 Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Site de conditionnement secondaire	1, 2	1,3, 8	IA <sub>IN</sub>
b) Site de conditionnement primaire	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA <sub>IN</sub>
c) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire, pour les médicaments biologiques/immunologiques ou pour les formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes			II
d) Site nécessitant une inspection initiale ou spécifique à un produit			II
e) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire pour les médicaments stériles (y compris ceux qui sont fabriqués dans des conditions d'asepsie), à l'exclusion des médicaments biologiques/immunologiques		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

#### Conditions

- Une inspection satisfaisante a été effectuée au cours des trois dernières années par un service d'inspection de l'un des États membres de l'Union européenne/EEE ou d'un pays ayant signé avec l'Union européenne un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- Le site est dûment autorisé (à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concernés).
- Le produit en question n'est pas un produit stérile.
- Le cas échéant, par exemple pour les suspensions et les émulsions, il existe un système de validation ou bien la validation de la production sur le nouveau site a été effectuée avec succès conformément au protocole en vigueur sur au moins trois lots à l'échelle de production.
- Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.

#### Documents

- Preuve que le site proposé est dûment autorisé pour la forme pharmaceutique ou le produit concernés, c'est-à-dire:  
Pour un site de fabrication situé dans l'Union européenne/EEE: copie de l'autorisation de fabrication actuelle. Une référence à la base de données EudraGMP suffira.

Pour un site de fabrication situé en dehors de l'Union européenne/EEE, lorsque le pays concerné a signé avec l'Union européenne un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF): un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par l'autorité compétente concernée.

Pour un site de fabrication situé en dehors de l'Union européenne/EEE, lorsque le pays concerné n'a pas signé un tel accord de reconnaissance mutuelle: un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par un service d'inspection de l'un des États membres de l'Union européenne/EEE. Une référence à la base de données EudraGMP suffira.

2. Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots ( $\geq 3$ ) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués et les données de validation ou le protocole de validation (schéma) seront présentés.
3. Le formulaire de demande de modification doit indiquer clairement le fabricant «actuel» et le fabricant «proposé» du produit fini, tels que mentionnés à la section 2.5 du formulaire de demande.
4. Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption, le cas échéant.
5. Données d'analyse des lots sur un lot à l'échelle de production et deux lots à l'échelle pilote simulant le procédé de production (ou deux lots de production) et données comparatives sur les trois derniers lots du site précédent. Les données sur les deux lots de production suivants doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de la proposition d'action corrective) si les résultats sont en dehors des spécifications.
6. Pour les formulations semi-solides et liquides dans lesquelles la substance active est présente sous une forme non dissoute: données de validation appropriées incluant une imagerie microscopique de la distribution granulométrique et de la morphologie des particules, ou toute autre technique d'imagerie appropriée.
7.
  - i) Si le nouveau site de fabrication utilise la substance active comme matière première, une déclaration par la personne qualifiée qui est responsable de la libération des lots sur le site attestant que la substance active est fabriquée conformément aux lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières adoptées par l'Union.
  - ii) En outre, si le nouveau site de fabrication est situé dans l'Union européenne/EEE et utilise la substance active comme matière première, une déclaration par la personne qualifiée sur le nouveau site de fabrication attestant que la substance active est fabriquée conformément aux lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières, adoptées par l'Union.
8. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
9. Si le site de fabrication et le site de conditionnement primaire sont différents, les conditions de transport et de stockage en vrac doivent être précisées et validées.

Notes:

En cas de changement concernant un site de fabrication (ou d'ajout d'un site de fabrication) situé en dehors de l'Union européenne/EEE et lorsque le pays concerné n'a pas signé d'accord de reconnaissance mutuelle des BPF avec l'Union européenne, il est conseillé au titulaire de l'AMM de consulter les autorités compétentes concernées avant la soumission de la notification et de fournir des informations sur toute inspection ayant eu lieu au cours des 2 ou 3 dernières années dans l'Union européenne/EEE et/ou qui serait prévue dans l'Union européenne/EEE, y compris les dates d'inspection, la catégorie de produit inspectée, l'autorité de surveillance ainsi que toute autre information utile. Ces informations faciliteront l'organisation d'une inspection des BPF par un service d'inspection de l'un des États membres, si nécessaire.

#### **Déclarations de la personne qualifiée concernant les substances actives**

Les titulaires d'une autorisation de fabrication ne peuvent utiliser comme matières premières que des substances actives qui ont été fabriquées conformément aux BPF. Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication utilisant la substance active en tant que matière première doit donc faire une déclaration en ce sens. De plus, comme la personne qualifiée responsable de la certification des lots endosse la responsabilité générale pour chaque lot, une autre déclaration de la personne qualifiée responsable de la certification est nécessaire lorsque la libération des lots a lieu sur un site différent.

Le plus souvent, un seul titulaire d'autorisation de fabrication est concerné, si bien qu'une seule déclaration sera requise. Cependant, même lorsque plusieurs titulaires d'autorisation de fabrication sont concernés, il est parfois possible de ne fournir qu'une seule déclaration signée par une seule personne qualifiée. Cette possibilité existe dans les conditions suivantes:

Il est précisé clairement dans la déclaration que celle-ci est signée au nom de toutes les personnes qualifiées concernées.

Les modalités reposent sur un accord technique tel que décrit au chapitre 7 du guide des BPF, et la personne qualifiée établissant la déclaration est celle identifiée dans l'accord comme endossant la responsabilité spécifique du respect des BPF par le ou les fabricants de la substance active. *Note:* Ces modalités sont soumises à une inspection par les autorités compétentes.



Il est rappelé aux demandeurs que le titulaire de l'autorisation de fabrication doit disposer d'une personne qualifiée conformément à l'article 41 de la directive 2001/83/CE et de l'article 45 de la directive 2001/82/CE et que cette personne qualifiée doit être établie dans l'Union européenne/EEE. Par conséquent, les déclarations de personnes employées par les fabricants dans des pays tiers, y compris dans des pays partenaires ayant signé un ARM, ne sont pas autorisées.

Conformément à l'article 46 bis, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE et à l'article 50 bis, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, la fabrication comprend la fabrication complète ou partielle et l'importation, ainsi que les divers procédés de division, conditionnement ou présentation préalables à l'incorporation dans un médicament, y compris le reconditionnement ou le réétiquetage, tels qu'effectués par un distributeur.

Une déclaration n'est pas requise pour le sang ou les composants sanguins, lesquels sont soumis aux dispositions de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> JO L 33, 8.2.2003, p. 30.

<b>B.II.b.2 Changement d'importateur, des modalités de libération des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais/les contrôles des lots	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
b) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais/les contrôles des lots pour un médicament biologique/immunologique, les méthodes d'essai appliquées dans ce site étant des méthodes biologiques/immunologiques			II
c) Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de l'importation et/ou de la libération des lots			
1. Sans essais/contrôles des lots	1, 2,5	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Avec essais/contrôles des lots	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
3. Avec essais/contrôles des lots pour un médicament biologique/immunologique, les méthodes d'essai appliquées dans ce site étant des méthodes biologiques, immunologiques ou immunochimiques			II

#### Conditions

1. Le fabricant responsable de la libération des lots doit être établi dans l'Union européenne/EEE. Il doit rester dans l'Union européenne/EEE au moins un site de libération des lots capable de certifier les essais des produits aux fins de la libération des lots au sein de l'Union européenne/EEE.
2. Le site est dûment autorisé.
3. Le produit n'est pas un médicament biologique/immunologique.
4. Le transfert des méthodes de l'ancien au nouveau site ou au nouveau laboratoire d'essais a été effectué avec succès.
5. Il reste au moins un site d'essais/de contrôles des lots dans l'Union européenne/EEE ou dans un pays qui a signé avec l'Union européenne un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) sur les BPF de portée adéquate, qui soit en mesure de réaliser des essais des produits aux fins de la libération des lots au sein de l'Union européenne/EEE.

#### Documents

1. Pour un site situé dans l'Union européenne/EEE: joindre une copie de la ou des autorisations de fabrication ou, s'il n'existe pas d'autorisation de fabrication, un certificat de conformité aux BPF établi au cours des 3 dernières années par l'autorité compétente concernée.

Pour un site de fabrication situé en dehors de l'EEE, lorsque le pays concerné a signé avec l'Union européenne un accord de reconnaissance mutuel (ARM) sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF): un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par l'autorité compétente concernée. Lorsqu'il n'existe pas d'accord de ce type, un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par une autorité compétente de l'Union européenne/EEE.

2. Le formulaire de demande de modification doit clairement préciser le fabricant «actuel» et le fabricant «proposé» du produit fini, l'importateur, les sites d'essai/de contrôle des lots et de libération des lots tels que mentionnés à la section 2.5 du formulaire de demande d'autorisation de mise sur le marché.
3. Uniquement pour la procédure centralisée: coordonnées de la nouvelle personne de contact dans l'Union européenne/EEE pour les défauts du produit et les rappels, le cas échéant.
4. Une déclaration par la personne qualifiée responsable de la certification des lots précisant que le ou les fabricants de la substance active mentionnés dans l'AMM agissent en conformité avec les lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières. Une seule déclaration peut suffire dans certaines conditions — voir note sous la modification n° B.II.b.1.
5. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, le cas échéant.

<b>B.II.b.3 Changement dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris d'un intermédiaire utilisé dans la fabrication du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) <b>Changement mineur dans le procédé de fabrication</b>	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
b) <b>Changements importants dans un procédé de fabrication, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament</b>			II
c) <b>Le produit est un médicament biologique ou immunologique et le changement nécessite une évaluation de la comparabilité</b>			II
d) <b>Introduction d'une méthode non standard de stérilisation terminale</b>			II
e) <b>Introduction ou augmentation du surdosage utilisé pour la substance active</b>			II
f) <b>Changement mineur dans le procédé de fabrication d'une suspension aqueuse buvable</b>		1, 2, 4, 6, 7,8	IB

#### Conditions

1. Aucune modification du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif et des propriétés physico-chimiques.
2. Soit le changement concerne une solution buvable/une forme de dosage solide par voie orale à libération immédiate et le médicament concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique ou un médicament à base de plantes;  
  
soit le changement concerne un ou plusieurs paramètres du procédé dont il a été considéré, dans le cadre d'une évaluation précédente, qu'il(s) n'avai(en)t pas de répercussions sur la qualité du produit fini (indépendamment du type du produit ou de la forme de dosage).
3. Le principe de fabrication, incluant les différentes étapes de fabrication, reste le même (par exemple le traitement des substances intermédiaires) et il n'y a aucun changement dans un solvant de fabrication utilisé dans le procédé.
4. Le procédé actuellement enregistré doit être vérifié par des contrôles en cours de fabrication et aucun changement de ces contrôles (extension ou suppression de limites) n'est requis.

5. Les spécifications du produit fini ou des substances intermédiaires restent inchangées.
6. Le nouveau procédé doit aboutir à un produit identique pour ce qui est de tous les aspects liés à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité.
7. Les études de stabilité appropriées, réalisées conformément aux lignes directrices applicables, ont débuté sur au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une comparaison directe du procédé actuel et du nouveau procédé.
2. Pour les produits semi-solides et liquides dans lesquels la substance active est présente sous une forme non dissoute: validation appropriée de la modification incluant une imagerie microscopique des particules destinée à rechercher les modifications visibles de morphologie; données comparatives de la distribution granulométrique obtenues par une méthode appropriée.
3. Pour les formes de dosage solides: données concernant le profil de dissolution d'un lot de production représentatif et données comparatives sur les trois derniers lots fabriqués selon le procédé précédent; les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
4. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité applicables aux médicaments à usage humain ou vétérinaire.
5. Pour les modifications d'un ou plusieurs paramètres du procédé dont il a été considéré qu'elles n'avaient pas de répercussions sur la qualité du produit fini: déclaration à cet effet, résultant de l'évaluation des risques approuvée précédemment.
6. Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption.
7. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins un lot fabriqué selon le procédé actuel approuvé et selon le procédé proposé. Les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'AMM (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications.
8. Déclaration que les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH/VICH selon le cas (avec indication des numéros de lots concernés) et que les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production, que le demandeur dispose, au moment de la notification, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et que le profil de stabilité est similaire à la situation actuelle enregistrée. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

B.II.b.4 Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initialement approuvée du lot	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Jusqu'à dix fois inférieure	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Le changement nécessite l'évaluation de la comparabilité d'un médicament biologique/immunologique ou bien le changement de la taille du lot nécessite une nouvelle étude de bioéquivalence			II
d) Le changement concerne toutes les autres formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes			II

e) Taille plus de 10 fois supérieure à la taille initialement approuvée du lot pour les formes pharmaceutiques (orales) à libération immédiate		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) L'échelle pour un médicament biologique ou immunologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé (par exemple duplication d'une ligne)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

#### Conditions

1. Le changement n'altère pas la reproductibilité et/ou la consistance du produit.
2. Le changement concerne des formes pharmaceutiques orales conventionnelles à libération immédiate ou des formes pharmaceutiques à base de liquides non stériles.
3. Tout changement concernant la méthode de fabrication et/ou les contrôles en cours de fabrication doit résulter uniquement d'un changement de la taille du lot (par exemple, de l'utilisation d'équipements de taille différente).
4. Il existe un schéma de validation ou bien la validation de la fabrication a été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur sur au moins trois lots de la nouvelle taille proposée, conformément aux lignes directrices applicables.
5. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.
6. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.
7. La taille du lot n'est pas plus de 10 fois inférieure ou supérieure à la taille de lot prévue au moment de l'octroi de l'AMM ou à celle qui a résulté d'un changement ultérieur non approuvé comme une modification de type IA.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins un lot de production fabriqué selon la taille actuelle approuvée et selon la taille proposée. Les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications.
3. Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption.
4. Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots ( $\geq 3$ ) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués, ou bien le protocole de validation (schéma) sera présenté.
5. Les résultats de la validation doivent être fournis.
6. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH/VICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée. Pour les médicaments biologiques/immunologiques: une déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas requise.

B.II.b.5 Changement dans les essais en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ajout d'un ou plusieurs nouveaux essais et de nouvelles limites	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication	1, 2, 7	1, 2, 6	IA

d) Suppression d'un essai en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini			II
e) Extension des limites de contrôle en cours de fabrication approuvées, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini			II
f) Ajout ou remplacement d'un essai en cours de fabrication en raison d'un problème de sécurité ou de qualité		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Conditions

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple: nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
6. La nouvelle méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
7. L'essai en cours de fabrication ne porte pas sur le contrôle d'un paramètre critique, par exemple:
  - dosage,
  - impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication),
  - caractéristiques physiques critiques (dimension des particules, densité en vrac, densité après tassement...),
  - essai d'identification (à moins qu'un contrôle alternatif adéquat n'existe déjà),
  - contrôle microbiologique (sauf s'il n'est pas requis pour cette forme spécifique de dosage).

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Tableau comparatif des limites et des essais en cours de fabrication actuels et proposés.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini (3 lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire) pour tous les paramètres de spécification.
5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini sur au moins un lot pilote fabriqué sur la base des essais en cours de fabrication actuels et nouveaux. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
6. Justification ou évaluation des risques montrant que l'essai en cours de fabrication n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
7. Justification des nouvelles limites et des nouveaux essais en cours de fabrication.



B.II.c) *Contrôle des excipients*

B.II.c.1 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites d'un excipient	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Resserrement des limites de spécification	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
d) Changement en dehors des limites de spécifications approuvées			II
e) Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini			II
f) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des produits biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
g) Lorsqu'il n'existe pas de monographie dans la pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée nationale d'un État membre pour l'excipient, remplacement de la spécification de la pharmacopée interne par une spécification d'une pharmacopée non officielle ou d'une pharmacopée d'un pays tiers		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

**Conditions**

- Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
- Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple: nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
- Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
- La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
- La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
- La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
- La modification ne concerne pas une impureté génotoxique.
- Le paramètre de spécification ne concerne pas le contrôle d'un paramètre critique, par exemple:
  - impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication de l'excipient),
  - caractéristiques physiques critiques (dimension des particules, densité en vrac, densité après tassement...),
  - essai d'identification (à moins qu'un contrôle alternatif adéquat n'existe déjà),
  - contrôle microbiologique (sauf s'il n'est pas requis pour cette forme spécifique de dosage).

**Documents**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production (3 lots de production pour les excipients biologiques) de l'excipient pour tous les paramètres de spécification.
5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote contenant l'excipient satisfaisant aux spécifications actuelles et proposées. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
6. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité applicables (médicaments à usage humain ou vétérinaire), le cas échéant.
7. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
8. Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.

<b>B.II.c.2 Changement dans la procédure d'essai pour un excipient</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
<b>a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée</b>	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<b>b) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée</b>	5	1	IA
<b>c) Changement important ou remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique</b>			II
<b>d) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)</b>		1, 2	IB

**Conditions**

1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
2. Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées; aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.
3. La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
4. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
5. Une procédure d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette procédure n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA/IA(IN).

**Documents**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthodologie analytique, un résumé des données de validation, des spécifications révisées pour les impuretés (s'il y a lieu).
2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

B.II.c.3 Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif présentant un risque d'EST	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Remplacement d'une matière présentant un risque d'EST par une matière végétale ou de synthèse			
1. Pour les excipients ou les réactifs non utilisés dans la fabrication d'une substance active biologique/immunologique ou dans un médicament biologique/immunologique	1	1	IA
2. Pour les excipient ou les réactifs utilisés dans la fabrication d'une substance active biologique/immunologique ou dans un médicament biologique/immunologique		1, 2	IB
b) Changement ou introduction d'une matière présentant un risque d'EST ou remplacement d'une telle matière par une autre matière présentant un risque d'EST, non couverte par un certificat de conformité EST			II

**Conditions**

1. Les spécifications relatives à l'excipient, à la libération du produit fini et à la péremption restent inchangées.

**Documents**

1. Déclaration du fabricant ou du titulaire de l'AMM de la matière attestant que celle-ci est purement d'origine végétale ou synthétique.
2. Étude de l'équivalence des matières, de l'impact sur la production de la matière finale et de l'impact sur le comportement du produit fini (par exemple, caractéristiques de dissolution).

B.II.c.4 Changement dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée (si le dossier en contient une description) ou d'un nouvel excipient	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changement mineur dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée ou d'un nouvel excipient	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Il y a une incidence sur les spécifications ou bien un changement dans les propriétés physico-chimiques de l'excipient, susceptible de nuire à la qualité du produit fini			II
c) L'excipient est une substance biologique ou immunologique.			II

**Conditions**

1. La voie de synthèse et les spécifications sont identiques et il n'y a pas de changement dans le profil d'impuretés qualitatif et quantitatif (à l'exclusion des solvants résiduels, à condition qu'ils soient contrôlés conformément aux limites ICH/VICH), ni dans les propriétés physico-chimiques.
2. Les adjuvants sont exclus.

**Documents**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) de l'excipient fabriqué selon l'ancien et le nouveau procédé.

3. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins deux lots (échelle pilote minimale). Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
4. Copie des spécifications approuvées et nouvelles (le cas échéant) de l'excipient.

B.II.d) *Contrôle du produit fini*

B.II.d.1 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Resserrement des limites de spécification	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Resserrement des limites de spécification pour les médicaments soumis à la procédure de libération des lots par l'autorité de contrôle officielle	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
c) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple suppression d'un paramètre obsolète tel que l'odeur, le goût ou l'essai d'identification d'une matière colorante ou aromatisante)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
e) Changement en dehors des limites de spécifications approuvées			II
f) Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini			II
g) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des produits biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
h) Actualisation du dossier en vue de se conformer aux dispositions d'une monographie générale actualisée de la pharmacopée européenne pour le produit fini (*)	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA <sub>IN</sub>
i) Introduction de la méthode Ph. Eur. 2.9.40 (Uniformité des unités de dosage) pour remplacer la méthode actuelle enregistrée, soit Ph. Eur. 2.9.5 (Uniformité de masse), soit Ph. Eur. 2.9.6 (Uniformité de teneur)	1, 2, 10	1, 2, 4	IA

**Conditions**

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II), à moins que la documentation à l'appui n'ait déjà été évaluée et approuvée dans le cadre d'une autre procédure.
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple: nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.

5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
6. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique.
7. La modification ne concerne pas une impureté (y compris génotoxique) ou une dissolution.
8. Le changement concerne l'actualisation des limites applicables au contrôle microbien en vue de se conformer à la pharmacopée en vigueur; les limites actuellement enregistrées (situation actuelle) sont conformes à la situation (non harmonisée) d'avant janvier 2008; aucun contrôle spécifié supplémentaire allant au-delà des exigences de la pharmacopée pour la forme de dosage concernée n'est prévu et les contrôles proposés sont conformes à la monographie harmonisée.
9. Le paramètre de spécification ou la proposition concernant la forme de dosage spécifique ne porte pas sur un paramètre critique, par exemple:
 

dosage,

impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication du produit fini),

caractéristiques physiques critiques (dureté ou friabilité pour les comprimés non enrobés, dimensions...),

un essai requis pour la forme de dosage concernée conformément aux prescriptions générales de la pharmacopée européenne,

toute demande d'essais non systématiques.
10. Le contrôle proposé est pleinement conforme au tableau 2.9.40.-1 de la Ph. Eur. (monographie 2.9.40) et n'inclut pas la proposition alternative de contrôle de l'uniformité des unités de dosage par la variation de masse au lieu du contrôle par l'uniformité de la teneur lorsque cette dernière est spécifiée dans le tableau 2.9.40.-1.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini (3 lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire) pour tous les paramètres de spécification.
5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote satisfaisant aux spécifications actuelles et proposées. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
6. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
7. Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.

(\*) Note: Il n'est pas nécessaire d'informer les autorités compétentes de l'édition d'une monographie actualisée de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre, s'il est fait référence à «l'édition actuelle» dans le dossier d'un médicament autorisé. Cette modification s'applique donc aux cas dans lesquels aucune référence à une monographie actualisée de la pharmacopée ne figurait dans le dossier technique; la modification vise à introduire la référence à la version actualisée.

B.II.d.2 Changement dans la procédure d'essai du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée	1, 2, 3, 4,	1, 2	IA
b) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une méthode alternative est déjà autorisée	4	1	IA



c) <b>Changement important (ou remplacement) concernant une méthode d'essai biologique/immunologique/immunochimique ou une méthode utilisant un réactif biologique ou remplacement d'une préparation de référence biologique non couverte par un protocole approuvé</b>			<b>II</b>
d) <b>Autres changements concernant une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
e) <b>Actualisation de la procédure d'essai en vue de se conformer à la monographie générale actualisée de la pharmacopée européenne.</b>	<b>2, 3, 4, 5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
f) <b>Pour attester la conformité avec la pharmacopée européenne et supprimer la référence à la méthode d'essai interne obsolète ainsi que le numéro de cette méthode (*)</b>	<b>2, 3, 4, 5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>

**Conditions**

- Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
- Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées; aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.
- La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple, changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
- La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique/immunologique/immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
- La procédure d'essai enregistrée fait déjà référence à la monographie générale de la pharmacopée européenne; les changements sont mineurs par leur nature et nécessitent une actualisation du dossier technique.

**Documents**

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthodologie analytique, un résumé des données de validation, des spécifications révisées pour les impuretés (le cas échéant).
- Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents; cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

(\*) Note: Il n'est pas nécessaire d'informer les autorités compétentes de l'édition d'une monographie actualisée de la pharmacopée européenne s'il est fait référence à «l'édition actuelle» dans le dossier d'un médicament autorisé.

<b>B.II.d.3 Modifications liées à l'introduction de la libération en temps réel ou de la libération paramétrique dans la fabrication du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			<b>II</b>

B.II.e) *Système de fermeture du contenant*

<b>B.II.e.1 Changement dans le conditionnement primaire du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) <b>Composition qualitative et quantitative</b>			
<b>1. Formes pharmaceutiques solides</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>

2. Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques			II
4. Le changement concerne un conditionnement moins protecteur associé à des modifications dans les conditions de stockage et/ou une réduction de la durée de conservation			II
b) Changement de type de contenant ou ajout d'un nouveau contenant			
1. Formes pharmaceutiques solides, semi-solides ou liquides non stériles		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques			II
3. Suppression d'un contenant de conditionnement primaire n'entraînant pas la suppression totale d'un dosage ou d'une forme pharmaceutique	4	1, 8	IA

#### Conditions

1. Le changement concerne uniquement le même type de conditionnement/de contenant (par exemple, passage d'un blister à un autre blister).
2. Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes.
3. Les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH/VICH et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués dans au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois. Toutefois, si le conditionnement proposé est plus résistant que le conditionnement existant (par exemple, un blister plus épais), il n'est pas nécessaire que les données de stabilité sur trois mois soient déjà disponibles. Ces études devront être finalisées et les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.
4. La ou les présentations restantes du médicament doivent être adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, le cas échéant.
2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (par exemple, données comparatives sur la perméabilité à O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, à l'humidité).
3. Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (par exemple pas de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte de composants du produit dans le conditionnement), y compris la confirmation que le matériau satisfait aux exigences de la pharmacopée ou de la législation de l'Union sur les matières plastiques et les objets en contact avec des denrées alimentaires.
4. Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH/VICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.
5. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH/VICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

6. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées concernant le conditionnement primaire, le cas échéant.
7. Échantillons du nouveau contenant/système de fermeture, le cas échéant (voir avis aux demandeurs — Exigences relatives aux échantillons dans les États membres/à l'EMA).
8. Déclaration selon laquelle la ou les tailles d'emballage restantes sont compatibles avec la posologie et la durée de traitement et adaptées aux instructions de dosage telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.

Note: Concernant le point B.II.e.1.b), il est rappelé aux demandeurs que tout changement conduisant à une «nouvelle forme pharmaceutique» requiert la soumission d'une demande d'extension.

<b>B.II.e.2 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) Resserrement des limites de spécification	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité		1, 2, 3, 4, 6	IB

#### Conditions

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots du conditionnement primaire pour tous les paramètres de spécification.
5. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
6. Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.

<b>B.II.e.3 Changement dans la procédure d'essai pour le conditionnement primaire du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée	1, 2, 3	1, 2	IA

<b>b) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)</b>	<b>1, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>

**Conditions**

- Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
- La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple, changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
- La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
- La substance active ou le produit fini n'est pas biologique/immunologique.
- Une procédure d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette procédure n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA/IA(IN).

**Documents**

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthodologie analytique et un résumé des données de validation.
- Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

<b>B.II.e.4 Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
<b>a) Médicaments non stériles</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>IA</b>
<b>b) Le changement de la forme ou des dimensions concerne un élément fondamental du matériau de conditionnement, ce qui peut avoir des répercussions significatives sur le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini</b>			<b>II</b>
<b>c) Médicaments stériles</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IB</b>

**Conditions**

- Pas de changement dans la composition qualitative ou quantitative du contenant.
- Le changement ne concerne pas un élément fondamental du matériau de conditionnement affectant le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.
- En cas de modification de l'espace libre (*head space*) ou du rapport surface/volume, des études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote (trois lots pour les médicaments biologiques ou immunologiques) ou à l'échelle de production; en outre, le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois (six mois pour les médicaments biologiques ou immunologiques). La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

**Documents**

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris description, schéma détaillé et composition du contenant ou du matériau de fermeture, ainsi que les informations «produit» révisées, si besoin est.

2. Échantillons du nouveau contenant/système de fermeture, le cas échéant (voir avis aux demandeurs — Exigences relatives aux échantillons dans les États membres).
3. Des études de revalidation ont été réalisées dans le cas de produits stériles stérilisés en fin de procédé. Les numéros des lots utilisés dans les études de revalidation doivent être indiqués le cas échéant.
4. En cas de modification de l'espace libre (head space) ou du rapport surface/volume, une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH/VICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait — au moment de la mise en œuvre pour une notification de type IA et au moment de la soumission pour une notification de type IB — des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité, et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

B.II.e.5 Changement de la taille de l'emballage du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
<b>a) Changement du nombre d'unités (comprimés, ampoules, etc.) dans un emballage</b>			
<b>1. Modification dans les limites des tailles d'emballage actuellement approuvées</b>	1, 2	1, 3	IA <sub>IN</sub>
<b>2. Modification en dehors des limites des tailles d'emballage actuellement approuvées</b>		1, 2, 3	IB
<b>b) Suppression d'une ou de plusieurs tailles d'emballage</b>	3	1, 2	IA
<b>c) Changement du poids/volume de remplissage de médicaments stériles multidoses (ou unidoses, utilisation partielle) à usage parentéral, y compris les médicaments biologiques/immunologiques</b>			II
<b>d) Changement du poids/volume de remplissage de médicaments multidoses (ou unidoses, utilisation partielle) à usage non parentéral</b>		1, 2, 3	IB

#### Conditions

1. La nouvelle taille d'emballage doit correspondre à la posologie et à la durée de traitement telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.
2. Le matériau de conditionnement primaire reste le même.
3. La ou les présentations restantes du médicament doivent être adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les produits vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, si besoin est.
2. Justification de la taille d'emballage nouvelle/restante, indiquant que la taille nouvelle/restante est compatible avec la posologie et la durée de traitement, telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.
3. Déclaration selon laquelle des études de stabilité seront menées conformément aux lignes directrices applicables pour les produits dont les paramètres de stabilité risquent d'être affectés. Données à déclarer (accompagnées de la proposition d'action corrective) uniquement si elles sont en dehors des spécifications.

Note: Concernant les points B.II.e.5.c) et d), il est rappelé aux demandeurs que tout changement apporté au dosage du médicament requiert la soumission d'une demande d'extension.



B.II.e.6 Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini [par exemple couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille (utilisation d'un plastique différent)]	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changement qui a une incidence sur les informations «produit»	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) Changement qui n'a pas d'incidence sur les informations «produit»	1	1	IA

**Conditions**

1. Le changement ne concerne pas un élément du matériau de conditionnement qui a une incidence sur le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.

**Documents**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, le cas échéant.

B.II.e.7 Changement de fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement (lorsqu'il est mentionné dans le dossier)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Suppression d'un fournisseur	1	1	IA
b) Remplacement ou ajout d'un fournisseur	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Tout changement concernant des fournisseurs de chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs			II

**Conditions**

1. Aucun élément ou dispositif de conditionnement n'est supprimé.
2. La composition qualitative et quantitative des éléments/dispositifs de conditionnement et les spécifications de conception restent les mêmes.
3. Les spécifications et la méthode du contrôle de qualité sont au moins équivalentes.
4. La méthode et les conditions de stérilisation (le cas échéant) restent identiques.

**Documents**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Preuve du marquage «CE» pour les dispositifs destinés aux médicaments à usage humain.
3. Le cas échéant, tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.

B.II.f) *Stabilité*

B.II.f.1 Changement de la durée de conservation ou des conditions de stockage du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Réduction de la durée de conservation du produit fini			
1. Tel que conditionné pour la vente	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>

2. Après la première ouverture	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
3. Après dilution ou reconstitution	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
<b>b) Extension de la durée de conservation du produit fini</b>			
1. Tel que conditionné pour la vente (sur la base de données en temps réel)		1, 2, 3	IB
2. Après la première ouverture (sur la base de données en temps réel)		1, 2, 3	IB
3. Après dilution ou reconstitution (sur la base de données en temps réel)		1, 2, 3	IB
4. Extension de la durée de conservation fondée sur l'extrapolation de données sur la stabilité qui ne sont pas en conformité avec les lignes directrices ICH/VICH (*)			II
5. Extension de la durée de conservation d'un médicament biologique ou immunologique conformément à un protocole de stabilité approuvé		1, 2, 3	IB
<b>c) Changement des conditions de stockage des médicaments biologiques, lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées en conformité avec un protocole de stabilité approuvé</b>			II
<b>d) Changement des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué</b>		1, 2, 3	IB
<b>e) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé</b>	1, 2	1, 4	IA

#### Conditions

1. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.
2. Le changement ne concerne pas un élargissement des critères d'acceptation pour les paramètres testés, une suppression de paramètres indicatifs de stabilité ou une réduction de la fréquence des essais.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas). Doivent y figurer les résultats des études de stabilité appropriées en temps réel (portant sur toute la durée de conservation) réalisées conformément aux lignes directrices applicables en matière de stabilité sur au moins deux lots à l'échelle pilote <sup>(1)</sup> du produit fini dans le matériau de conditionnement autorisé et/ou après la première ouverture ou reconstitution, selon les besoins; le cas échéant, il faudra inclure les résultats d'essais microbiologiques appropriés.
2. Informations «produit» révisées.
3. Copie de la spécification approuvée relative à la péremption du produit fini et, le cas échéant, des spécifications concernant le produit après dilution/reconstitution ou première ouverture.
4. Justification du ou des changements proposés.

(\*) Note: L'extrapolation ne s'applique pas aux médicaments biologiques/immunologiques.

<sup>(1)</sup> Des lots à l'échelle pilote peuvent être acceptés moyennant l'engagement de vérifier la durée de conservation sur les lots à l'échelle de production.

## B.II.g) Intervalle de tolérance et protocole de gestion des modifications après autorisation

B.II.g.1 Introduction d'un nouvel intervalle de tolérance ou extension d'un intervalle de tolérance approuvé pour le produit fini, concernant:	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Une ou plusieurs opérations unitaires dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris les contrôles en cours de fabrication et/ou les procédures d'essai en résultant.		1, 2, 3	II
b) Procédures d'essai pour les excipients/intermédiaires et/ou le produit fini.		1, 2, 3	II

**Documents**

- Résultats d'études sur le développement des produits et des procédés (y compris, le cas échéant, une évaluation des risques et des études à plusieurs variables) montrant que le demandeur a parfaitement compris comment les propriétés des matières et les paramètres du procédé influent sur les caractéristiques qui sont essentielles pour la qualité du produit fini.
- Description de l'intervalle de tolérance sous forme de tableau, comprenant les variables (propriétés des matières et paramètres de procédé, selon les besoins) et la fourchette proposée pour leurs valeurs.
- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).

B.II.g.2 Introduction d'un protocole de gestion des modifications après autorisation relatif au produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1, 2, 3	II

**Documents**

- Description détaillée de la modification proposée.
- Protocole de gestion des modifications relatif au produit fini.
- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).

B.II.g.3 Suppression d'un protocole approuvé de gestion des modifications relatif au produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Conditions**

- La suppression du protocole approuvé de gestion des modifications relatif au produit fini n'est pas la conséquence d'événements imprévus ni de résultats en dehors des spécifications au cours de la mise en œuvre de la ou des modifications décrites dans le protocole et n'a pas d'incidence sur les informations déjà approuvées du dossier.

**Documents**

- Justification de la suppression proposée.
- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).

B.II.g.4 Changements apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changements majeurs apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications			II

b) Changements mineurs apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications, qui n'ont pas d'incidence sur la stratégie définie dans le protocole		1	IB
--	--	---	----

**Documents**

- Déclaration selon laquelle tout changement reste dans le cadre des limites actuellement approuvées. Autre déclaration selon laquelle l'évaluation de la comparabilité n'est pas requise pour les médicaments biologiques/immunologiques.

B.II.g.5 Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole approuvé de gestion des modifications	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) La mise en œuvre du changement ne nécessite pas d'informations complémentaires	1	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
b) La mise en œuvre du changement nécessite des informations complémentaires		1, 2, 3, 4	IB
c) Mise en œuvre d'un changement pour un médicament biologique/immunologique		1, 2, 3, 4, 5	IB

**Conditions**

- Le changement proposé a été effectué en parfaite conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications et doit donc être notifié immédiatement après sa mise en œuvre.

**Documents**

- Référence au protocole approuvé de gestion des modifications.
- Déclaration contenant les informations suivantes: le changement est en conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications et les résultats de l'étude répondent aux critères d'acceptation indiqués dans le protocole. Autre déclaration selon laquelle l'évaluation de la comparabilité n'est pas requise pour les médicaments biologiques/immunologiques.
- Résultats des études menées en conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications.
- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
- Copie des spécifications approuvées du produit fini.

**B.II.h Imocuité des agents adventices**

B.II.h.1 Mise à jour des informations relatives à l'«Évaluation de l'innocuité des agents adventices» (section 3.2.A.2)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Études relatives aux étapes de la fabrication ayant fait l'objet pour la première fois d'une recherche d'un ou plusieurs agents adventices			II
b) Remplacement d'études obsolètes relatives aux étapes de la fabrication et aux agents adventices déjà mentionnés dans le dossier			
1) avec modification de l'évaluation du risque			II
2) sans modification de l'évaluation du risque		1, 2, 3	IB

**Documents**

- Version modifiée de la ou des sections concernées des dossiers comprenant l'introduction des nouvelles études visant à explorer la possibilité, lors des étapes de fabrication, d'inactiver les agents adventices ou de réduire leur présence.

2. Raisons pour lesquelles les études n'entraînent pas de modification de l'évaluation du risque.

3. Modification des informations «produit» (le cas échéant).

### B.III CEP/EST/MONOGRAPHIES

B.III.1 Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne, nouveau ou actualisé, ou suppression d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne:	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
pour une substance active			
pour une matière première/un réactif/une substance intermédiaire utilisé(e) dans le procédé de fabrication de la substance active			
pour un excipient			
<b>a) Certificat de conformité à la monographie correspondante de la pharmacopée européenne</b>			
1. Nouveau certificat présenté par un fabricant déjà approuvé	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nouveau certificat présenté par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
4. Suppression de certificats (lorsqu'il existe plusieurs certificats pour une matière)	10	3	IA
5. Nouveau certificat pour une substance active non stérile destinée à être utilisée dans un médicament stérile, lorsque de l'eau est utilisée dans les dernières étapes de la synthèse et que la matière n'est pas déclarée exempte d'endotoxines.		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
<b>b) Certificat de conformité à la pharmacopée européenne relatif au risque d'EST pour une substance active/une matière première/un réactif/un intermédiaire/un excipient</b>			
1. Nouveau certificat pour une substance active, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Nouveau certificat pour une matière première, un réactif, un intermédiaire ou un excipient, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Suppression de certificats (lorsqu'il existe plusieurs certificats pour une matière)	10	3	IA
5. Certificat nouveau ou actualisé présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé utilisant des matières d'origine humaine ou animale pour lesquelles une évaluation des risques quant à une éventuelle contamination par des agents adventices est requise.			II

---

**Conditions**

1. Les spécifications relatives à la libération du produit fini et à la péremption restent inchangées.
2. Les éventuelles spécifications additionnelles (à la pharmacopée européenne) restent inchangées (resserrement exclu) pour les impuretés (à l'exclusion des solvants résiduels, à condition qu'ils soient en conformité avec les exigences ICH/VICH) et pour les exigences spécifiques au produit (par exemple: profil granulométrique, forme polymorphique), le cas échéant.
3. Le procédé de fabrication de la substance active, de la matière première, du réactif ou de l'intermédiaire n'implique pas l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale.
4. Pour la substance active uniquement, l'essai est effectué immédiatement avant l'utilisation, si le certificat de conformité à la pharmacopée européenne n'inclut pas de période de recontrôle ou si les données justifiant une période de recontrôle ne figurent pas déjà dans le dossier.
5. La substance active/la matière première/le réactif/l'intermédiaire/l'excipient n'est pas stérile.
6. La substance n'entre pas dans un médicament vétérinaire destiné à des espèces animales sensibles aux EST.
7. Pour les médicaments vétérinaires: la source de la matière n'a pas changé.
8. Pour les substances actives végétales: la voie de fabrication, la forme physique, le solvant d'extraction et le ratio drogue/extrait doivent rester inchangés.
9. Si de la gélatine fabriquée à partir d'os doit être utilisée dans un médicament à usage parentéral, elle doit **uniquement** être fabriquée en conformité avec les exigences du pays concerné.
10. Il reste au moins un fabricant de la même substance dans le dossier.
11. Si la substance active n'est pas stérile mais doit être utilisée dans un médicament stérile, alors, selon le certificat de conformité, il ne doit pas être utilisé d'eau dans les dernières étapes de la synthèse; si de l'eau est utilisée, la substance active doit être déclarée exempte d'endotoxines bactériennes.

---

**Documents**

1. Copie du certificat de conformité à la pharmacopée européenne actuel (actualisé).
  2. En cas d'ajout d'un site de fabrication, le formulaire de demande de modification doit clairement faire apparaître les fabricants «actuel(s)» et «proposé(s)», tels qu'énumérés à la section 2.5 du formulaire de demande.
  3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (présentées dans le format UE-DTC).
  4. Le cas échéant, un document fournissant des informations sur d'éventuelles matières relevant de la «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire», y compris sur celles qui sont utilisées dans la fabrication de la substance active/de l'excipient. Les informations suivantes doivent être incluses pour toute matière de ce type: le nom du fabricant, l'indication de l'espèce et du tissu dont la matière est dérivée, le pays d'origine des animaux sources et l'utilisation de la matière.  
  
Pour la procédure centralisée, ces informations doivent être incluses dans un tableau A EST (et B, le cas échéant) mis à jour.
  5. Le cas échéant, pour une substance active: déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'une autorisation de fabrication mentionné dans la demande, lorsque la substance active est utilisée comme matière première, et déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'une autorisation de fabrication figurant dans la demande en tant que responsable de la libération des lots. Ces déclarations doivent préciser que le ou les fabricants de la substance active mentionnés dans la demande agissent en conformité avec les lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières. Une seule déclaration peut suffire dans certaines conditions — voir note sous la modification n° B.II.b.1. Pour la fabrication de substances intermédiaires, une déclaration de la personne qualifiée est également requise; en revanche, en cas d'actualisation des certificats pour les substances actives et intermédiaires, la déclaration de la personne qualifiée n'est exigée que si les sites de fabrication effectivement répertoriés ont fait l'objet d'un changement par rapport à la version du certificat précédemment enregistrée.
  6. Preuves appropriées de la conformité de l'eau utilisée dans les dernières étapes de la synthèse de la substance active avec les exigences correspondantes concernant la qualité de l'eau à usage pharmaceutique.
-



B.III.2 Changement en vue de se conformer à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale d'un État membre	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changement de la (des) spécification(s) d'une substance ne figurant pas auparavant dans la pharmacopée européenne en vue de se conformer à celle-ci ou à la pharmacopée nationale d'un État membre			
1. Substance active	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Excipient/matière première de la substance active	1, 2,4	1, 2, 3, 4	IA
b) Changement en vue de se conformer à une mise à jour de la monographie applicable de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Changement des spécifications en vue de passer de la pharmacopée nationale d'un État membre à la pharmacopée européenne.	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

#### Conditions

1. Le changement a lieu exclusivement pour se mettre en totale conformité avec la pharmacopée. Tous les essais prévus dans la spécification (à l'exception d'éventuels essais supplémentaires) doivent être conformes à la norme de la pharmacopée après la modification.
2. Les spécifications complémentaires à la pharmacopée restent inchangées pour les propriétés spécifiques du produit (par exemple: profil granulométrique, forme polymorphique, biodosages ou agrégats).
3. Aucun changement significatif du profil d'impureté qualitatif et quantitatif, à moins que les spécifications ne soient durcies.
4. Une validation supplémentaire n'est pas exigée en cas d'ajout ou de modification d'une méthode de pharmacopée.
5. Pour les substances actives végétales: la voie de fabrication, la forme physique, le solvant d'extraction et le ratio drogue/extrait doivent rester inchangés.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Des données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) concernant deux lots de production de la substance concernée pour tous les essais dans la nouvelle spécification; de plus, le cas échéant, des données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini concernant au moins un lot pilote. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
4. Données visant à démontrer l'adéquation de la monographie pour contrôler la substance (par exemple, une comparaison entre les impuretés potentielles et la note sur la transparence de la monographie).

Note: Il n'est pas nécessaire d'informer les autorités compétentes de l'édition d'une monographie actualisée de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre, s'il est fait référence à «l'édition actuelle» dans le dossier d'un médicament autorisé.

## B.IV DISPOSITIFS MÉDICAUX

B.IV.1 Changement d'un doseur ou d'un dispositif d'administration	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Ajout ou remplacement d'un dispositif ne faisant pas partie intégrante du conditionnement primaire			
1. Dispositif muni du marquage «CE»	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Dispositif sans marquage «CE», uniquement pour les produits vétérinaires		1, 3, 4	IB
3. Chambre d'inhalation pour les aérosols-doseurs ou autre dispositif susceptible d'avoir une répercussion significative sur la délivrance de la substance active contenue dans le produit (par exemple nébuliseur)			II
b) Suppression d'un dispositif	4, 5	1, 5	IA <sub>IN</sub>
c) Ajout ou remplacement d'un dispositif faisant partie intégrante du conditionnement primaire			II

**Conditions**

1. Le doseur ou le dispositif d'administration proposé doit délivrer précisément la dose requise pour le produit concerné conformément à la posologie approuvée; les résultats des études réalisées doivent être disponibles.
2. Le nouveau dispositif est compatible avec le médicament.
3. Le changement ne doit pas donner lieu à des modifications substantielles des informations «produit».
4. Le médicament peut toujours être administré de manière précise.
5. S'agissant des médicaments vétérinaires, le dispositif n'est pas essentiel pour la sécurité de la personne qui administre le produit.
6. Le dispositif médical n'est pas utilisé comme solvant du médicament.
7. Si une fonction de mesure est prévue, elle doit être couverte par le marquage «CE».

**Documents**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les produits vétérinaires, selon le cas), y compris la description, le schéma détaillé et la composition du matériau du dispositif et l'indication du fournisseur, le cas échéant, ainsi que les informations «produit» révisées, si nécessaire.
2. Preuve du marquage «CE» et, si une fonction de mesure est prévue, la preuve du marquage «CE» doit également inclure le numéro à quatre chiffres de l'organisme notifié.
3. Données visant à démontrer l'exactitude, la précision et la compatibilité du dispositif.
4. Échantillons du nouveau dispositif, le cas échéant, (voir avis aux demandeurs — Exigences relatives aux échantillons dans les États membres).
5. Justification de la suppression du dispositif.

Note: Concernant B.IV.1.c), il est rappelé aux demandeurs que tout changement donnant lieu à une «nouvelle forme pharmaceutique» requiert la soumission d'une demande d'extension.

B.IV.2 Changement des paramètres de spécification et/ou des limites d'un doseur ou d'un dispositif d'administration pour les médicaments vétérinaires	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Resserrement des limites de spécification	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Extension des limites des spécifications approuvées ayant une incidence significative sur la qualité globale du dispositif			II
d) Suppression d'un paramètre de spécification ayant une incidence significative sur la qualité globale du dispositif			II
e) Ajout d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète)	1, 2	1, 2, 5	IA

#### Conditions

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II) à moins que la documentation à l'appui n'ait déjà été évaluée et approuvée dans le cadre d'une autre procédure.
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai demeure la même.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.

#### Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Détails de toute nouvelle méthode d'analyse et résumé des données de validation.
4. Données d'analyse des lots concernant deux lots de production pour tous les essais dans la nouvelle spécification.
5. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
6. Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.

B.IV.3 Changement de la procédure d'essai d'un doseur ou d'un dispositif d'administration pour des médicaments vétérinaires	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changement mineur apporté à une procédure d'essai approuvée	1, 2	1, 2	IA

b) Autres changements apportés à une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	1, 3	1, 2	IA
c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	4	1	IA

**Conditions**

- Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
- La méthode d'analyse doit rester la même.
- La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
- Une procédure d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette procédure n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA/IA(IN).

**Documents**

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les produits vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthodologie analytique et un résumé des données de validation.
- Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

**B.V. MODIFICATIONS D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ RÉSULTANT D'AUTRES PROCÉDURES RÉGLEMENTAIRES****B.V.a) DPP/DPAV**

B.V.a.1 Inclusion d'un dossier permanent du plasma, nouveau, actualisé ou modifié, dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (DPP — 2 <sup>e</sup> étape de la procédure)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Première inclusion d'un nouveau dossier permanent du plasma ayant une incidence sur les propriétés du produit fini			II
b) Première inclusion d'un nouveau dossier permanent du plasma n'ayant pas d'incidence sur les propriétés du produit fini		1, 2, 3, 4	IB
c) Inclusion d'un dossier permanent du plasma actualisé/modifié, lorsque les changements ont une incidence sur les propriétés du produit fini		1, 2, 3, 4	IB
d) Inclusion d'un dossier permanent du plasma actualisé/modifié, lorsque les changements n'ont pas d'incidence sur les propriétés du produit fini	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>

**Conditions**

- Un certificat de conformité à la législation de l'Union a été délivré pour le dossier permanent du plasma actualisé ou modifié, conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE.

**Documents**

- Déclaration contenant les informations suivantes: le rapport d'évaluation et le certificat DPP sont entièrement applicables au produit autorisé, le titulaire du DPP a fourni le certificat DPP, le rapport d'évaluation et le dossier DPP au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (lorsque ce dernier est différent du titulaire du DPP), le certificat DPP accompagné du rapport d'évaluation remplace les précédents documents DPP pour cette autorisation de mise sur le marché.

2. Certificat DPP accompagné du rapport d'évaluation.
3. Une déclaration d'expert indiquant toutes les modifications introduites avec le DPP certifié et présentant une évaluation de leur incidence potentielle sur les produits finis, y compris des évaluations des risques spécifiques aux produits.
4. Le formulaire de demande de modification doit clairement indiquer le certificat DPP «actuel» et le certificat DPP «proposé» de l'EMA (numéro de code) dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Le cas échéant, le formulaire de demande de modification doit clairement énumérer tous les autres DPP auxquels le médicament fait référence, même s'ils ne sont pas l'objet de la demande.

B.V.a.2 Inclusion d'un dossier permanent de l'antigène vaccinant, nouveau, actualisé ou modifié, dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (DPAV — 2 <sup>e</sup> étape de la procédure)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Première inclusion d'un nouveau dossier permanent de l'antigène vaccinant			II
b) Inclusion d'un dossier permanent de l'antigène vaccinant actualisé/modifié, lorsque les changements ont une incidence sur les propriétés du produit fini		1, 2, 3, 4	IB
c) Inclusion d'un dossier permanent de l'antigène vaccinant actualisé/modifié, lorsque les changements n'ont pas d'incidence sur les propriétés du produit fini	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>

#### Conditions

1. Un certificat de conformité à la législation de l'Union a été délivré pour le dossier permanent de l'antigène vaccinant actualisé ou modifié, conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE.

#### Documents

1. Déclaration contenant les informations suivantes: le rapport d'évaluation et le certificat DPAV sont entièrement applicables au produit autorisé, le titulaire du DPAV a fourni le certificat DPAV, le rapport d'évaluation et le dossier DPAV au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (lorsque ce dernier est différent du titulaire du DPAV), le certificat DPAV accompagné du rapport d'évaluation remplace les précédents documents DPAV pour cette autorisation de mise sur le marché.
2. Certificat DPAV accompagné du rapport d'évaluation.
3. Une déclaration d'expert indiquant toutes les modifications introduites avec le DPAV certifié et présentant une évaluation de leur incidence potentielle sur les produits finis, y compris des évaluations des risques spécifiques aux produits.
4. Le formulaire de demande de modification doit clairement indiquer le certificat DPAV «actuel» et le certificat DPAV «proposé» de l'EMA (numéro de code) dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Le cas échéant, le formulaire de demande de modification doit clairement énumérer tous les autres DPAV auxquels le médicament fait référence, même s'ils ne sont pas l'objet de la demande.

#### B.V.b) Saisine

B.V.b.1 Actualisation du dossier qualité visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure de saisine de l'Union	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) La modification met en œuvre les conclusions de la procédure de saisine	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) L'harmonisation du dossier qualité ne faisait pas l'objet de la saisine, et l'actualisation vise à assurer cette harmonisation			II

**Conditions**

1. Les conclusions ne requièrent pas d'autre évaluation.

**Documents**

1. En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: une référence à la décision concernée de la Commission.
2. Les changements introduits lors de la procédure de saisine doivent être clairement signalés dans la notification.

**C. CHANGEMENTS CONCERNANT LA SÉCURITÉ, L'EFFICACITÉ ET LA PHARMACOVIGILANCE****C.I MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN ET VÉTÉRINAIRES**

<b>C.I.1 Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure de saisine de l'Union</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) Le médicament entre dans le champ couvert par la procédure	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Le médicament n'entre pas dans le champ couvert par la procédure, mais la (les) modification(s) met(tent) en œuvre les conclusions de la procédure et le titulaire de l'AMM n'est pas tenu de soumettre de nouvelles informations complémentaires		1, 2, 3	IB
c) Le médicament n'entre pas dans le champ couvert par la procédure, mais la (les) modification(s) met(tent) en œuvre les conclusions de la procédure et le titulaire de l'AMM soumet de nouvelles informations complémentaires		1, 3	II

**Conditions**

1. La modification reproduit le libellé demandé par l'autorité; aucune évaluation complémentaire/information supplémentaire n'est exigée.

**Documents**

1. En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: une référence à la décision concernée de la Commission ou à l'accord dégagé par le groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (médicaments à usage humain) (CMDh) selon le cas, avec, en annexe, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice.
2. Déclaration selon laquelle la proposition de résumé des caractéristiques du produit, d'étiquetage et de notice est identique, pour les sections concernées, à celle figurant en annexe à la décision de la Commission ou à l'accord dégagé par le CMDh (selon le cas).
3. Informations «produit» révisées.

<b>C.I.2 Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice d'un médicament générique/hybride/biosimilaire à la suite d'une évaluation du ou des mêmes changements pour le produit de référence</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements pour lesquels le titulaire de l'AMM n'est pas tenu de soumettre des informations complémentaires		1, 2	IB
b) Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements nécessitant d'être étayés par de nouvelles informations complémentaires de la part du titulaire de l'AMM (par exemple: comparabilité)			II



**Documents**

1. En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: demande de l'EMA/l'ANC, le cas échéant.
2. Informations «produit» révisées.

C.I.3 Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice d'un médicament à usage humain visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure concernant le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) ou l'étude de sécurité post-autorisation (PASS) ou les conclusions de l'évaluation réalisée par l'autorité compétente au titre de l'article 45 ou 46 du règlement (CE) n° 1901/2006	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Reproduction du libellé approuvé par l'autorité compétente	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements nécessitant d'être étayés par de nouvelles informations complémentaires de la part du titulaire de l'AMM		2	II

**Conditions**

1. La modification reproduit le libellé demandé par l'autorité compétente; aucune évaluation complémentaire/information supplémentaire n'est exigée.

**Documents**

1. En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: référence à l'accord/l'évaluation de l'autorité compétente.
2. Informations «produit» révisées.

C.I.4 Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice en raison de nouvelles données en matière de qualité, d'essais précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			II

*Note:* Cette modification ne s'applique pas lorsque les nouvelles données ont été soumises au titre de la modification C.I.13. Dans ce cas, le ou les changements dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et/ou la notice entrent dans le champ couvert par la modification C.I.13.

C.I.5 Changement du statut légal d'un médicament autorisé selon la procédure centralisée	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Pour les médicaments génériques/hybrides/biosimilaires, à la suite d'un changement de statut légal approuvé du médicament de référence		1, 2	IB
b) Tous les autres changements de statut légal			II

**Documents**

1. En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: preuve de l'autorisation du changement de statut légal (par exemple: référence à la décision concernée de la Commission).
2. Informations «produit» révisées.

*Note:* Pour les médicaments autorisés au niveau national, approuvés via la procédure de reconnaissance mutuelle/la procédure décentralisée, le changement du statut légal relève de la compétence nationale (et ne procède pas d'une modification selon la procédure de reconnaissance mutuelle).

C.I.6 Changement(s) de la ou des indications thérapeutiques	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée			II
b) Suppression d'une indication thérapeutique			IB

Note: Lorsque la modification s'inscrit dans le cadre de la mise en œuvre des conclusions d'une procédure de saisine ou — en ce qui concerne les médicaments génériques/hybrides/biosimilaires — lorsque la même modification a été effectuée pour le médicament de référence, les modifications C.I.1 et C.I.2 s'appliquent respectivement.

C.I.7 Suppression:	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) d'une forme pharmaceutique		1, 2	IB
b) d'un dosage		1, 2	IB

#### Documents

- Déclaration selon laquelle la ou les présentations restantes du médicament sont adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit.
- Informations «produit» révisées.

Note: Dans les cas où une forme pharmaceutique donnée ou un dosage donné ont reçu une autorisation de mise sur le marché qui est distincte de celle délivrée pour d'autres formes pharmaceutiques ou dosages, la suppression des premiers constituera, non pas une modification, mais un retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

C.I.8 Introduction d'un résumé du système de pharmacovigilance relatif aux médicaments à usage humain ou changements apportés à ce résumé (*)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Introduction d'un résumé du système de pharmacovigilance, changements concernant la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance (y compris ses coordonnées) et/ou changement du lieu de conservation du dossier permanent du système de pharmacovigilance		1, 2	IA <sub>IN</sub>

#### Documents

- Résumé du système de pharmacovigilance ou mise à jour des éléments concernés (selon le cas):
  - Une preuve établissant que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance et une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste qu'il dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités énoncées au titre IX de la directive 2001/83/CE.
  - Les coordonnées de la personne qualifiée ainsi que l'indication des États membres où la personne qualifiée réside et exerce ses activités.
  - Indication du lieu où le dossier permanent du système de pharmacovigilance est conservé
- Le numéro du dossier permanent du système de pharmacovigilance (s'il est disponible)

Note: Cette modification concerne l'introduction d'un dossier permanent du système de pharmacovigilance, que le dossier technique de l'autorisation de mise sur le marché contienne une description détaillée du système de pharmacovigilance (DDSP) ou non.

Une fois que la banque de données de l'article 57 sera opérationnelle, les changements concernant la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance, y compris ses coordonnées (numéros de téléphone et de fax, adresse postale et adresse électronique) et les changements du lieu de conservation du dossier permanent du système de pharmacovigilance (rue, ville, code postal, pays) pourront être intégrés via cette banque de données uniquement (la soumission d'une modification ne sera pas nécessaire).

Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché recourt à la possibilité d'actualiser les informations susmentionnées par le biais de la banque de données de l'article 57, il doit indiquer dans l'autorisation de mise sur le marché que lesdites informations actualisées sont incluses dans la banque de données.

(\*) Pour l'introduction d'un nouveau système de pharmacovigilance relatif aux médicaments vétérinaires, voir C.II.7.

C.I.9 Changement(s) apporté(s) à un système de pharmacovigilance existant, tel que décrit dans la DDSP	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changement concernant la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance et/ou ses coordonnées et/ou les modalités de suppléance	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) Changement(s) concernant la base de données sur la sécurité et/ou des modalités contractuelles majeures relatives aux obligations en matière de pharmacovigilance et/ou le site où se déroulent les activités de pharmacovigilance	1, 2, 3	1	IA <sub>IN</sub>
c) Autre(s) changement(s) dans la DDSP n'ayant pas d'incidence sur le fonctionnement du système de pharmacovigilance (par exemple: changement du lieu principal de stockage/d'archivage, changements de nature administrative)	1	1	IA
d) Changement(s) apporté(s) à une DDSP à la suite de l'évaluation de la même DDSP en corrélation avec un autre médicament du même titulaire d'AMM	4	1, 2	IA <sub>IN</sub>

#### Conditions

1. Le système de pharmacovigilance proprement dit demeure inchangé.
2. Le système de base de données a été validé (le cas échéant).
3. Le transfert de données provenant d'autres systèmes de base de données a été validé (le cas échéant).
4. Les mêmes modifications de la DDSP sont introduites pour tous les médicaments du même titulaire d'AMM (même version finale de la DDSP).

#### Documents

1. La dernière version de la DDSP et, le cas échéant, la dernière version de l'addendum spécifique au produit. Il convient d'y inclure, pour les changements concernant la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance: a) un CV synoptique de la nouvelle personne qualifiée, b) la preuve de l'enregistrement de la personne qualifiée dans le système EudraVigilance et c) une nouvelle déclaration du titulaire de l'AMM et de la personne qualifiée relative à leur disponibilité et aux moyens de notification des effets indésirables, signée par la nouvelle personne qualifiée et le titulaire de l'AMM, et rendant compte de tout autre changement ayant des conséquences, par exemple, sur l'organigramme.

Lorsque le nom de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance et/ou ses coordonnées ne sont pas incluses dans une DDSP ou lorsqu'il n'y a pas de DDSP, la soumission d'une version révisée de la DDSP n'est pas exigée et il convient de fournir le formulaire de demande.

2. Référence de la demande/procédure et du produit pour lequel le ou les changements ont été acceptés.

*Note:* C.I.9 couvre les changements apportés à un système existant de pharmacovigilance concernant 1) les médicaments vétérinaires et 2) les médicaments à usage humain pour lesquels aucun dossier permanent du système de pharmacovigilance n'a encore été introduit.

*Note concernant le point a):* Une fois que la banque de données de l'article 57 sera opérationnelle, les changements concernant la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance, y compris ses coordonnées (numéros de téléphone et de fax, adresse postale et adresse électronique) pourront être intégrés via cette banque de données uniquement (la soumission d'une modification ne sera pas nécessaire). Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché recourt à la possibilité d'actualiser les informations susmentionnées par le biais de la banque de données de l'article 57, il doit indiquer dans l'autorisation de mise sur le marché que lesdites informations actualisées sont incluses dans la banque de données.

*Note concernant le point d):* L'évaluation d'une DDSP soumise en tant que partie intégrante d'une nouvelle AMM/extension/modification peut donner lieu à des changements dans cette DDSP à la demande de l'autorité nationale compétente/l'EMA. Dans ce cas, le ou les mêmes changements peuvent être apportés à la DDSP dans d'autres autorisations de mise sur le marché du même titulaire d'AMM en soumettant une modification (groupée) de type IA<sub>IN</sub>.

C.I.10 Changement de la fréquence et/ou de la date de soumission de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) pour les médicaments à usage humain	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Conditions**

1. Le changement de la fréquence et/ou de la date de soumission de PSUR a été approuvé par le comité des médicaments à usage humain (CHMP)/le CMDh/l'ANC.

**Documents**

1. En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: une référence à l'approbation de l'autorité compétente (à savoir le CHMP pour les autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure centralisée).
2. L'indication de la fréquence et/ou de la date révisée(s) de soumission des PSUR. (S'agissant des médicaments autorisés selon la procédure centralisée, il convient de fournir l'ensemble des annexes, y compris l'annexe II révisée).

Note: Cette modification s'applique uniquement lorsque le cycle des PSUR a été spécifié dans l'autorisation de mise sur le marché autrement que par une référence à la liste des dates de référence pour l'Union et lorsque la soumission de PSUR est exigée.

C.I.11 Introduction d'obligations et de conditions liées à une autorisation de mise sur le marché (y compris le plan de gestion des risques) ou changement(s) apporté(s) à ces obligations et conditions	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Reproduction du libellé approuvé par l'autorité compétente	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements nécessitant d'être étayés par de nouvelles informations complémentaires de la part du titulaire de l'AMM, lorsqu'une évaluation significative par l'autorité compétente est nécessaire (*)			II

**Conditions**

1. La modification consiste à mettre en œuvre l'action demandée par l'autorité et aucune évaluation complémentaire/information supplémentaire n'est exigée.

**Documents**

1. En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: une référence à la décision concernée de l'autorité compétente.
2. Mise à jour de la section concernée du dossier.

Note: Cette modification couvre les cas dans lesquels le seul changement apporté a trait aux conditions et/ou aux obligations liées à l'autorisation de mise sur le marché, y compris au plan de gestion des risques ainsi qu'aux conditions et/ou aux obligations liées aux autorisations de mise sur le marché accordées dans des circonstances exceptionnelles et aux autorisations de mise sur le marché conditionnelles.

(\*) L'introduction d'un plan de gestion des risques exigé par l'autorité compétente implique toujours une évaluation significative.

C.I.12 Inclusion ou suppression d'un symbole noir et de textes explicatifs pour les médicaments figurant sur la liste des médicaments qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Conditions**

1. Selon le cas, le médicament est inclus dans/retiré de la liste des médicaments qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire.

**Documents**

1. En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: une référence à la liste des médicaments qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire
2. Informations «produit» révisées.

Note: Cette modification couvre les cas dans lesquels l'inclusion ou la suppression du symbole noir et des textes explicatifs ne sont pas réalisées dans le cadre d'une autre procédure réglementaire (par exemple une procédure de renouvellement ou de modification ayant une incidence sur les informations «produit»).

<b>C.I.13 Autres modifications, qui ne sont pas explicitement visées ailleurs dans la présente annexe et pour lesquelles des études doivent être soumises à l'autorité compétente (*)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			<b>II</b>

Note: Dans les cas où l'évaluation, par l'autorité compétente, des données soumises conduit à un changement dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice, la modification correspondante apportée au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage ou à la notice entre dans le champ des présentes modifications.

L'inclusion de la déclaration de conformité prévue à l'article 28, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 1901/2006 entre, elle aussi, dans le champ de ces modifications, pour autant que les conditions exposées dans ledit règlement soient respectées.

(\*) Ces modifications ne concernent pas les modifications pouvant être considérées comme de type IB par défaut dans une autre section de la présente annexe.

**C.II MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES — CHANGEMENTS SPÉCIFIQUES**

<b>C.II.1 Modifications liées au changement ou à l'ajout d'une espèce cible non productrice de denrées alimentaires</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.2 Suppression d'une espèce cible productrice ou non productrice de denrées alimentaires</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
<b>a) Suppression en raison d'un problème de sécurité</b>			<b>II</b>
<b>b) Suppression pour des motifs autres que de sécurité</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>

**Documents**

1. Justification de la suppression de l'espèce cible.
2. Informations «produit» révisées.

<b>C.II.3 Changements concernant le temps d'attente pour un médicament vétérinaire</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.4 Modifications liées au remplacement ou à l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une combinaison de sérotypes, de souches ou d'antigènes, pour un vaccin vétérinaire contre la grippe aviaire, la fièvre aphteuse ou la fièvre catarrhale</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.5 Modifications liées au remplacement d'une souche pour un vaccin vétérinaire contre la grippe équine</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			<b>II</b>

C.II.6 Changements apportés à l'étiquetage ou à la notice, qui ne sont pas liés au résumé des caractéristiques du produit	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Informations administratives concernant le représentant du titulaire		1	IA <sub>IN</sub>
b) Autres changements		1	IB

**Documents**

1. Informations «produit» révisées.

C.II.7 Introduction d'un nouveau système de pharmacovigilance	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) qui n'a pas été évalué par l'autorité nationale compétente/l'EMA pour un autre produit du même titulaire d'AMM			II
b) qui a été évalué par l'autorité nationale compétente/l'EMA pour un autre produit du même titulaire d'AMM (*)		1, 2	IB

**Documents**

1. La nouvelle description détaillée du système de pharmacovigilance (DDSP).
2. Référence à la demande/procédure et au produit ayant donné lieu à une évaluation antérieure de la DDSP.

(\*) Note: Cette modification concerne les cas où l'applicabilité d'un système de pharmacovigilance déjà évalué devra être évaluée pour les nouvelles AMM concernées (par exemple au moment du transfert d'une AMM).

C.II.8 Changement de la fréquence et/ou de la date de soumission de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Conditions**

1. Le changement de la fréquence et/ou de la date de soumission de PSUR a été approuvé par l'autorité compétente.

**Documents**

1. En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: la décision concernée de l'autorité compétente.

**D. DPP/DPAV**

D.1 Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire du certificat DPAV	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Conditions**

1. Le titulaire du certificat DPAV reste la même entité juridique.

**Documents**

1. Un document officiel émanant d'un organisme officiel compétent (par exemple, Chambre de commerce) faisant apparaître le nouveau nom ou la nouvelle adresse.



D.2 Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire du certificat DPP	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Conditions**

1. Le titulaire du certificat DPP reste la même entité juridique.

**Documents**

1. Un document officiel émanant d'un organisme officiel compétent (par exemple, Chambre de commerce) faisant apparaître le nouveau nom ou la nouvelle adresse.

D.3 Changement ou transfert de l'actuel titulaire du certificat DPP vers un nouveau titulaire de certificat DPP, c'est-à-dire vers une autre entité juridique	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>

**Documents**

1. Un document comprenant les coordonnées (nom et adresse) de l'actuel titulaire du DPP (le cédant) et les coordonnées (nom et adresse) de la personne bénéficiant du transfert (le cessionnaire), ainsi que la date d'exécution proposée, signé par les deux entreprises.
2. Copie de la page «EMA — Certificat de conformité avec la législation de l'Union du dossier permanent du plasma (DPP)» la plus récente du certificat DPP.
3. Preuve de l'enregistrement du nouveau titulaire (extrait du registre du commerce et sa traduction en anglais), signée par les deux entreprises.
4. Confirmation du transfert de l'ensemble des documents DPP (depuis la première certification DPP) au cessionnaire, signée par les deux entreprises.
5. Lettre d'autorisation comprenant les coordonnées de la personne chargée de la communication entre l'autorité compétente et le titulaire du DPP, signée par le cessionnaire.
6. Lettre d'engagement signée par le cessionnaire dans laquelle celui-ci certifie vouloir tenir tous les engagements restants et en suspens (éventuels).

D.4 Changement du nom et/ou de l'adresse d'un établissement de transfusion sanguine, y compris les centres de collecte de sang/plasma	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1, 2	1, 2, 3	IA

**Conditions**

1. L'établissement de transfusion sanguine reste la même entité juridique.
2. Le changement est de nature administrative (fusion, reprise, etc.); changement du nom de l'établissement de transfusion sanguine/du centre de collecte, à condition que l'établissement de transfusion sanguine reste le même.

**Documents**

1. Déclaration signée attestant que le changement n'entraîne aucun changement du système de qualité au sein de l'établissement de transfusion sanguine.
2. Déclaration signée attestant que la liste des centres de collecte reste inchangée.
3. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP.

D.5 Remplacement ou ajout d'un centre de collecte de sang/plasma au sein d'un établissement de transfusion sanguine déjà inclus dans le DPP	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1, 2, 3	IB

**Documents**

1. Données épidémiologiques concernant les marqueurs viraux relatives au centre de collecte de sang/plasma et portant sur les trois dernières années. Pour les centres récemment ouverts ou lorsque les données ne sont pas encore disponibles, une déclaration selon laquelle les données épidémiologiques seront fournies au moment de la ou des prochaines mises à jour annuelles.
2. Déclaration attestant que le centre travaille dans les mêmes conditions que les autres centres relevant de l'établissement de transfusion sanguine, comme indiqué dans le contrat type entre l'établissement de transfusion sanguine et le titulaire du DPP.
3. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP.

<b>D.6 Suppression ou changement du statut (opérationnel/non opérationnel) du ou des établissements/centres utilisés pour la collecte de sang/plasma ou pour le contrôle des dons et des mélanges de plasma</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
	1, 2	1	IA

**Conditions**

1. La suppression ou le changement du statut ne doivent pas être liés à une question de bonnes pratiques de fabrication.
2. Le ou les établissements/centres doivent se conformer à la législation en matière d'inspection, en cas de passage du statut non opérationnel au statut opérationnel.

**Documents**

1. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP.

<b>D.7 Ajout d'un nouvel établissement de transfusion sanguine pour la collecte de sang/plasma non inclus dans le DPP</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			II
<b>D.8 Remplacement ou ajout d'un centre pour le contrôle des dons de sang et/ou des mélanges de plasma au sein d'un établissement déjà inclus dans le DPP</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
		1, 2	IB

**Documents**

1. Déclaration attestant que le contrôle est réalisé selon les mêmes modes opératoires normalisés et/ou méthodes d'essai que ceux déjà acceptés.
2. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP.

<b>D.9 Ajout d'un nouvel établissement de transfusion sanguine pour le contrôle des dons de sang et/ou des mélanges de plasma non inclus dans le DPP</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			II
<b>D.10 Remplacement ou ajout d'un nouvel établissement de transfusion sanguine ou d'un ou plusieurs centres dans lesquels le plasma est stocké</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
		1, 2	IB

**Documents**

1. Déclaration attestant que le centre de stockage fonctionne selon les mêmes modes opératoires normalisés que l'établissement déjà approuvé.
2. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP.

D.11 Suppression d'un établissement de transfusion sanguine ou d'un ou plusieurs centres dans lesquels le plasma est stocké	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1	IA

**Conditions**

1. La suppression ne doit pas être liée à une question de bonnes pratiques de fabrication.

**Documents**

1. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP.

D.12 Remplacement ou ajout d'une organisation intervenant dans le transport de plasma	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1	IB

**Documents**

1. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris une liste de tous les établissements de transfusion sanguine faisant appel à cette organisation de transport, une synthèse du système mis en place pour veiller à ce que le transport se déroule dans des conditions appropriées (durée, température et conformité avec les bonnes pratiques de fabrication) et confirmation de la validation des conditions de transport.

D.13 Suppression d'une organisation intervenant dans le transport de plasma	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1	IA

**Conditions**

1. La suppression ne doit pas être liée à des questions de bonnes pratiques de fabrication.

**Documents**

1. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP.

D.14 Ajout d'un kit de contrôle muni du marquage «CE» pour contrôler les dons individuels, que ce soit en tant que nouveau kit ou en remplacement d'un kit existant	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1, 2	IA

**Conditions**

1. Le nouveau kit de contrôle est muni du marquage «CE».

**Documents**

1. Liste des sites de contrôle où le kit est utilisé.
2. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris des informations actualisées sur les contrôles, telles qu'exigées dans les lignes directrices sur les données scientifiques requises pour un DPP (*Guideline on the scientific data requirements for a PMF*).

D.15 Ajout d'un kit de contrôle non muni du marquage «CE» pour contrôler les dons individuels, que ce soit en tant que nouveau kit ou en remplacement d'un kit existant	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Le nouveau kit de contrôle n'a été précédemment approuvé dans le DPP pour aucun centre de collecte en vue du contrôle des dons de sang			II
b) Le nouveau kit de contrôle a été approuvé dans le DPP pour un ou plusieurs autres centres de collecte en vue du contrôle des dons de sang		1, 2	IA

**Documents**

- Liste des centres de contrôle où le kit est actuellement utilisé et liste des centres où il le sera.
- Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris des informations actualisées sur les contrôles, telles qu'exigées dans les lignes directrices sur les données scientifiques requises pour un DPP («Guideline on the scientific data requirements for a PMF»).

D.16 Changement du kit/de la méthode utilisé(e) pour contrôler les mélanges (test de détection d'anticorps ou d'antigènes ou test NAT)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			II
D.17 Introduction ou extension de la procédure de rétention	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1	IA

**Conditions**

- La procédure de rétention est une procédure plus rigoureuse (par exemple, libération uniquement après un nouveau contrôle des donneurs).

**Documents**

- Sections concernées actualisées du dossier DPP, y compris la justification de l'introduction ou de l'extension de la période de rétention, l'indication des sites où la rétention a lieu et, pour toute modification de la procédure, un arbre de décision comprenant les nouvelles conditions.

D.18 Suppression de la période de rétention ou réduction de sa durée	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1	IB

**Documents**

- Sections concernées actualisées du dossier DPP.

D.19 Remplacement ou ajout de conteneurs à sang (poches, bouteilles, etc.)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Les nouveaux conteneurs à sang sont munis du marquage «CE»	1, 2	1	IA
b) Les nouveaux conteneurs à sang ne sont pas munis du marquage «CE».			II

**Conditions**

- Le conteneur est muni du marquage «CE».
- Les critères de qualité du sang dans le conteneur demeurent inchangés.

**Documents**

- Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris le nom du conteneur, du fabricant, la spécification de la solution anticoagulante, la confirmation du marquage «CE» et le nom des établissements de transfusion sanguine où le conteneur est utilisé.

D.20 Changement concernant le stockage/le transport	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Conditions de stockage et/ou de transport	1	1	IA
b) Temps de stockage maximal pour le plasma	1, 2	1	IA

**Conditions**

1. Le changement doit durcir les conditions et être en conformité avec les exigences de la pharmacopée européenne concernant le plasma humain pour fractionnement.
2. Le temps de stockage maximal est plus court qu'auparavant.

**Documents**

1. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris une description détaillée des nouvelles conditions, la confirmation de la validation des conditions de stockage/transport et le nom du ou des établissements de transfusion sanguine dans lesquels le changement a lieu (le cas échéant).

D.21 Introduction d'un test de dépistage des marqueurs viraux lorsque cette introduction aura une incidence significative sur l'évaluation du risque viral	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			II
D.22 Changement dans la préparation des mélanges de plasma (méthode de fabrication, taille du mélange, stockage des échantillons de mélanges de plasma, etc.)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1	IB

**Documents**

1. Sections concernées actualisées du dossier DPP.

D.23 Changement concernant les mesures qui seraient prises s'il s'avérait a posteriori qu'un ou plusieurs dons auraient dû être exclus du traitement (procédure «rétrospective»)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			II