

RÈGLEMENT (CE) N° 541/95 DE LA COMMISSION

du 10 mars 1995

concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un État membre

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ⁽¹⁾ modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE ⁽²⁾, et notamment son article 15,vu la directive 81/851/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires ⁽³⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 93/40/CEE ⁽⁴⁾, et notamment son article 23,

considérant que les dispositions appropriées doivent être adoptées pour l'examen des demandes de modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments ayant bénéficié des procédures de reconnaissance mutuelle prévues aux articles 7 et 7 *bis* de la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ⁽⁵⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE, à l'article 9 paragraphe 4 de la directive 75/319/CEE ou aux articles 8, 8 *bis* et 17 paragraphe 4 de la directive 81/851/CEE, et des médicaments pour lesquels il a été fait recours aux procédures prévues par les articles 13 et 14 de la directive 75/319/CEE ou par les articles 21 et 22 de la directive 81/851/CEE;

considérant que les dispositions doivent également s'appliquer à l'examen des demandes visant à modifier les termes d'une autorisation de mise sur le marché ayant relevé du champ d'application de la directive 87/22/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986, portant rapprochement des mesures nationales relatives à la mise sur le marché des médicaments de haute technologie, notamment ceux issus de la biotechnologie ⁽⁶⁾;

considérant qu'il y a lieu de prévoir parmi ces dispositions un système de notification ou des procédures administratives concernant les modifications d'importance mineure et que, pour ce faire, il convient de définir avec précision ce qu'on entend par modification d'importance mineure;

considérant en outre qu'il y a lieu de distinguer parmi les modifications ne pouvant être qualifiées d'importance mineure celles qui, parce qu'elles impliquent un change-

ment fondamental du point de vue de la qualité, de la sécurité ou de l'efficacité du médicament, nécessitent l'introduction d'une nouvelle demande d'autorisation;

considérant que les mesures prévues au présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain et du comité permanent des médicaments à usage vétérinaire,

A ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Champ d'application et définitions*Article premier*

1. Le présent règlement établit les modalités d'examen des demandes de modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments ayant relevé du champ d'application de la directive 87/22/CEE, des médicaments ayant bénéficié des procédures de reconnaissance mutuelle prévues aux articles 7 et 7 *bis* de la directive 65/65/CEE, à l'article 9 paragraphe 4 de la directive 75/319/CEE ou aux articles 8, 8 *bis* et 17 paragraphe 4 de la directive 81/851/CEE, et des médicaments pour lesquels il a été fait recours aux procédures prévues par les articles 13 et 14 de la directive 75/319/CEE ou par les articles 21 et 22 de la directive 81/851/CEE.

2. Le présent règlement ne fait pas obstacle à la faculté du ou des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament de prendre à titre provisoire des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité, lorsqu'il y a risque pour la santé humaine ou animale. Le ou les titulaires en informent immédiatement les autorités nationales compétentes concernées. En l'absence d'objection de ces autorités dans les vingt-quatre heures, ces mesures de restriction urgentes peuvent être mises en œuvre et les demandes de modifications correspondantes sont transmises sans délais aux autorités nationales compétentes en application des dispositions des articles 6 et 7 du présent règlement.

Article 2

Aux fins du présent règlement, on entend par:

1) « modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché »:

— pour ce qui concerne les médicaments à usage humain, une modification apportée au contenu des documents visés aux articles 4 et 4 *bis* de la direc-

⁽¹⁾ JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 13.

⁽²⁾ JO n° L 214 du 24. 8. 1993, p. 22.

⁽³⁾ JO n° L 317 du 6. 11. 1981, p. 1.

⁽⁴⁾ JO n° L 214 du 24. 8. 1993, p. 31.

⁽⁵⁾ JO n° 22 du 9. 2. 1965, p. 369/65.

⁽⁶⁾ JO n° L 15 du 17. 1. 1987, p. 38.

tive 65/65/CEE, à l'annexe de la directive 75/318/CEE et à l'article 2 de la directive 75/319/CEE, tels qu'ils se présentaient au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ou à la suite des modifications déjà approuvées,

- pour ce qui concerne les médicaments vétérinaires, une modification du contenu des documents mentionnés aux articles 5, 5 bis et 7 de la directive 81/851/CEE, tels qu'ils se présentaient au moment de la décision d'autorisation de mise sur le marché ou à la suite des modifications déjà approuvées,

pour autant que l'introduction d'une nouvelle demande d'autorisation ne soit pas requise en vertu de l'annexe II du présent règlement ;

- 2) « État membre de référence » : l'État membre ayant produit, pour un médicament donné, le rapport d'évaluation servant de référence dans le cadre des procédures communautaires visées à l'article 1^{er} du présent règlement ou, à défaut, l'État membre choisi comme tel par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché aux fins de l'application du présent règlement ;
- 3) « mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité » : le fait que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché modifie provisoirement l'information relative aux produits de manière à restreindre les indications, le dosage et/ou les espèces cibles du médicament, ou le fait qu'il ajoute une contre-indication et/ou un avertissement rendus nécessaires pour une nouvelle information relative à la sécurité de l'utilisation du médicament.

Article 3

1. a) On entend par « modification d'importance mineure » (ou de type I) une modification telle que définie à l'article 2 et figurant à l'annexe I du présent règlement dès lors que les conditions établies par cette même annexe pour la modification considérée sont remplies ;
- b) On entend par « modification d'importance majeure » (ou de type II) une modification telle que définie à l'article 2 qui ne peut être considérée comme de type I au sens du point a).
2. Aux fins de l'application du présent règlement, le transfert de l'autorisation de mise sur le marché à un nouveau titulaire dans les conditions autres que celles prévues au point 3 de l'annexe I du présent règlement n'est pas considéré comme une modification au sens de l'article 2 point 1.

Procédure de notification pour les modifications d'importance mineure

Article 4

1. a) En vue d'obtenir l'autorisation d'une modification de type I, une demande identique doit être adressée

simultanément aux autorités nationales compétentes des différents États membres ayant autorisé la mise sur le marché du médicament concerné. Cette demande est accompagnée des pièces justifiant que les conditions prévues à l'annexe I du présent règlement pour la modification demandée sont remplies et que tous les documents sont modifiés en conséquence.

- b) Les documents susvisés doivent comprendre la liste des États membres concernés par la demande de modification et indiquer l'État membre de référence pour le médicament considéré.

2. Les États membres concernés notifient immédiatement la réception de la demande à l'État membre de référence. Ce dernier informe les États membres concernés et le ou les titulaires de l'autorisation de la date de l'engagement de la procédure.

3. Une demande au sens du paragraphe 1 ne peut porter que sur une seule modification de l'autorisation de mise sur le marché. Lorsque plusieurs modifications doivent être apportées à une même autorisation de mise sur le marché, le titulaire de cette autorisation adresse autant de demandes au sens du paragraphe 1 que de modifications souhaitées en indiquant dans chacune d'elles l'existence des autres demandes.

4. En dérogation au paragraphe 3, lorsqu'une modification de l'autorisation de mise sur le marché implique, de par sa nature, une ou plusieurs autres modifications, ces modifications en série peuvent faire l'objet d'une demande unique. Cette demande unique doit décrire la relation existant entre la modification principale et celles qui en découlent.

5. Pour être valide, toute demande au sens du paragraphe 1 doit être conforme à l'ensemble des dispositions du présent article et doit être accompagnée de la redevance correspondante prévue par la réglementation nationale applicable.

Article 5

1. Si dans les trente jours qui suivent la date du début de la procédure, l'autorité nationale compétente de l'État membre de référence n'adresse pas un avis contraire au sens du paragraphe 2 du présent article au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui a introduit la demande, la modification demandée est réputée acceptée par l'ensemble des États membres saisis de cette demande.

2. Au cas où une des autorités nationales concernées ne peut accepter la demande de modification, elle communique les raisons objectives de son refus à l'État membre de référence dans les vingt jours qui suivent la date du début de la procédure. L'État membre de référence adresse, avant la fin du délai prévu au paragraphe 1, un avis circonstancié au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui a introduit la demande en question ;

- a) dans les trente jours qui suivent la réception de cet avis, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut modifier une fois seulement la demande afin de

prendre dûment en considération les raisons invoquées ; dans ce cas, les dispositions du présent article s'appliquent à la demande modifiée et toutes les demandes visées à l'article 4 sont censées avoir été modifiées dans le même sens ;

- b) si le titulaire ne modifie pas la demande comme prévu au point a), toutes les demandes sont réputées refusées. L'autorité nationale compétente de l'État membre de référence notifie immédiatement le refus au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et aux autres autorités nationales concernées.

3. Dans les dix jours suivant la fin de la procédure visée au paragraphe 2 du présent article, et au cas où la demande est refusée en raison de divergences entre les autorités nationales compétentes des États membres concernés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut saisir l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (ci-après dénommée « l'agence ») de cette question, conformément aux dispositions de l'article 15 dernier alinéa de la directive 75/319/CEE ou de l'article 23 dernier alinéa de la directive 81/851/CEE.

Procédure d'autorisation des modifications d'importance majeure

Article 6

1. a) En vue d'obtenir l'autorisation d'une modification de type II, une demande identique doit être adressée simultanément aux autorités nationales compétentes des différents États membres ayant autorisé la mise sur le marché du médicament concerné. La demande doit être accompagnée des renseignements et documents afférents visés à l'article 2 point 1 du présent règlement.

Doivent également être joints à la demande :

- les données qui sont à l'origine de la modification demandée,
- l'ensemble des documents modifiés conformément à la demande,
- l'ajout ou la mise à jour apporté aux rapports d'experts existants pour tenir compte de la modification demandée.

- b) Les documents susvisés comprennent la liste des États membres concernés par la demande de modification et mentionnent l'État membre de référence pour le médicament considéré.

2. Les États membres concernés notifient immédiatement à l'État membre de référence la réception de la demande. L'État membre de référence informe les États membres concernés et le ou les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché de la date d'engagement de la procédure.

3. Une demande au sens du paragraphe 1 ne peut porter que sur une seule modification de l'autorisation de mise sur le marché. Lorsque plusieurs modifications doivent être apportées à une même autorisation de mise sur le marché, le ou les titulaires de cette autorisation

adressent autant de demandes au sens du paragraphe 1 que de modifications souhaitées en indiquant dans chacune d'elles l'existence des autres demandes.

4. Par dérogation au paragraphe 3, si une modification à l'autorisation de mise sur le marché implique, de par sa nature, une ou plusieurs autres modifications, ces modifications en série peuvent faire l'objet d'une demande unique. Cette demande unique doit décrire la relation existant entre la modification principale et celles qui en découlent.

5. Pour être valide, toute demande au sens du paragraphe 1 doit être conforme à l'ensemble des dispositions du présent article et doit être accompagnée de la redevance prévue à cet effet par la réglementation nationale applicable.

Article 7

1. Dans les soixante jours qui suivent la date de l'engagement de la procédure, l'autorité nationale compétente de l'État membre de référence élabore un rapport d'évaluation et un projet de décision qui sont adressés aux autres autorités nationales concernées.

2. Durant cette période, l'autorité nationale compétente de l'État membre de référence peut adresser au titulaire de l'autorisation une seule demande de renseignements complémentaires à ceux déjà fournis en vertu de l'article 6. Elle en informe les autres autorités nationales compétentes concernées. Dans ce cas, un délai supplémentaire de soixante jours est accordé. Ce délai peut être prolongé par l'autorité nationale compétente de l'État membre de référence pour une durée qu'elle fixe, de sa propre initiative ou à la demande du titulaire de l'autorisation.

3. Dans les trente jours suivant la réception du projet de décision et du rapport d'évaluation, les autres autorités nationales concernées acceptent ce projet de décision et en informent l'autorité nationale compétente visée au paragraphe 1.

4. Les autorités nationales compétentes concernées par la demande de modification adoptent chacune une décision conforme au projet de décision visé au paragraphe précédent. Les décisions nationales prennent effet à la date convenue par l'autorité nationale compétente de l'État membre de référence et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en consultation avec les autres autorités nationales concernées.

5. Si, dans le délai prévu au paragraphe 3, la reconnaissance par une ou plusieurs autorités nationales compétentes du projet de décision de l'autorité nationale visé au paragraphe 1 s'avère impossible, il est fait recours aux dispositions de l'article 15 dernier alinéa de la directive 75/319/CEE ou de l'article 23 dernier alinéa de la directive 81/851/CEE.

Article 8

Le présent règlement entre en vigueur le troisième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes*.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 10 mars 1995.

Par la Commission

Martin BANGEMANN

Membre de la Commission

ANNEXE I

MODIFICATIONS D'IMPORTANCE MINEURE (TYPE I) D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AUX TERMES DE L'ARTICLE 3 PARAGRAPHE 1**Indications préliminaires**

A. Par dérogation, pour les médicaments entrant dans le champ d'application des directives 89/342/CEE ⁽¹⁾, 89/381/CEE ⁽²⁾ ou 90/677/CEE ⁽³⁾ du Conseil, ou qui ont été considérés comme relevant de la liste A de la directive 87/22/CEE, la procédure fixée aux articles 6 et 7 du présent règlement s'applique aux modifications d'importance mineure n° 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25 et 30 indiquées ci-dessous.

B. Lorsqu'une modification nécessite la mise à jour des informations relatives au produit (résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et/ou notice), celle-ci est considérée comme partie intégrante de la modification et le délai prévu pour effectuer cette mise à jour doit être décidé en accord avec les autorités compétentes au moment de l'approbation de la modification.

1. *Changement du contenu de l'autorisation de fabrication*

Condition à remplir : la nouvelle autorisation de fabrication, approuvée par l'autorité de surveillance compétente, doit être soumise à l'autorité compétente.

2. *Changement de la dénomination (commerciale ou commune) du médicament*

Condition à remplir : il faut éviter les confusions avec les dénominations d'autres médicaments existants ou avec la DCI (dénomination commune internationale) ; lorsqu'il s'agit d'une dénomination commune, le changement doit être effectué dans l'ordre suivant : de la dénomination commune vers la dénomination de la pharmacopée ou vers celle de la DCI.

3. *Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché [article 4 point a) de la directive 65/65/CEE ou article 5 point a) de la directive 81/851/CEE]*

Condition à remplir : Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rester la même personne.

4. *Remplacement d'un excipient par un excipient comparable (à l'exclusion des adjuvants des vaccins et des excipients d'origine biologique)*

Condition à remplir : mêmes caractéristiques fonctionnelles, pas de changement du profil de dissolution pour les produits se présentant sous forme solide.

5. *Suppression d'un colorant ou remplacement d'un colorant par un autre*

6. *Addition, suppression ou remplacement d'un arôme*

Condition à remplir : l'arôme proposé doit être conforme aux dispositions de la directive 88/388/CEE du Conseil ⁽⁴⁾.

7. *Changement de la masse de l'enrobage des comprimés ou de la masse des gélules vides*

Condition à remplir : pas de changement du profil de dissolution.

8. *Changement qualitatif de la composition du matériau de conditionnement primaire*

Conditions à remplir : Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé en ce qui concerne les propriétés déterminantes de ce dernier, et le changement ne concerne pas des produits stériles.

9. *Suppression d'une indication*

Condition à remplir : les données de pharmacovigilance, de sécurité préclinique et de qualité ne se sont pas révélées préoccupantes en ce qui concerne le maintien de la sécurité d'utilisation du médicament. Cette affirmation doit être justifiée.

10. *Suppression d'une voie d'administration*

Condition à remplir : les données de pharmacovigilance, de sécurité préclinique et de qualité ne se sont pas révélées préoccupantes en ce qui concerne le maintien de la sécurité d'utilisation du médicament. Cette affirmation doit être justifiée.

⁽¹⁾ JO n° L 142 du 25. 5. 1989, p. 14.

⁽²⁾ JO n° L 181 du 28. 6. 1989, p. 44.

⁽³⁾ JO n° L 373 du 31. 12. 1990, p. 26.

⁽⁴⁾ JO n° L 184 du 15. 7. 1988, p. 61.

11. *Changement de fabricant du principe actif*

Condition à remplir : les spécifications, la synthèse et les méthodes de contrôle de la qualité sont les mêmes que celles déjà approuvées, ou un certificat de conformité du ou des principes actifs à la pharmacopée européenne est présenté.

12. *Changement du procédé de fabrication du principe actif*

Condition à remplir : les spécifications ne sont pas modifiées ; pas de changement des propriétés physiques, pas de nouvelles impuretés ou de changement du taux d'impuretés nécessitant la réalisation de nouvelles qualifications dans des études de sécurité.

13. *Changement de la taille du lot de principe actif*

Condition à remplir : les données concernant le lot doivent montrer que le changement n'affecte pas la reproductibilité de la production ni les propriétés physiques.

14. *Changement des spécifications relatives au principe actif*

Condition à remplir : les spécifications doivent être resserrées ou de nouveaux essais et de nouvelles limites ajoutés.

15. *Changements dans la fabrication du médicament*

Conditions à remplir : les spécifications relatives au médicament ne sont pas modifiées ; le nouveau procédé doit permettre la fabrication d'un produit équivalent sous tous les aspects de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité.

16. *Changement de la taille du lot de produit fini*

Condition à remplir : le changement n'affecte pas la reproductibilité de la production.

17. *Changement des spécifications relatives au médicament*

Condition à remplir : les spécifications doivent être resserrées ou de nouveaux essais et de nouvelles limites ajoutés.

18. *Changement de synthèse ou extraction d'excipients ne figurant pas dans la pharmacopée et qui sont décrits dans le dossier original*

Conditions à remplir : les spécifications ne sont pas modifiées ; pas de nouvelles impuretés ou de changement du taux d'impuretés nécessitant la réalisation de nouvelles qualifications dans des études de sécurité ; pas de changement des propriétés physico-chimiques.

19. *Changement de spécifications relatives aux excipients présents dans le médicament (à l'exclusion des adjuvants des vaccins)*

Condition à remplir : les spécifications doivent être resserrées ou de nouveaux essais et de nouvelles limites ajoutés.

20. *Prolongation de la durée de conservation prévue au moment de la délivrance de l'autorisation*

Conditions à remplir : des études de stabilité ont été effectuées selon le protocole approuvé lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ; les études doivent montrer que les spécifications approuvées concernant la fin de la durée de conservation sont toujours respectées ; la durée de conservation ne dépasse pas cinq ans.

21. *Changement de la durée de conservation après ouverture*

Condition à remplir : les études doivent montrer que les spécifications approuvées concernant la fin de la durée de conservation sont toujours respectées.

22. *Changement de la durée de conservation après reconstitution*

Condition à remplir : les études doivent montrer que le produit reconstitué est toujours conforme aux spécifications approuvées en ce qui concerne la fin de la durée de conservation.

23. *Changement des conditions de stockage*

Condition à remplir : des études de stabilité ont été effectuées selon le protocole approuvé lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ; les études doivent montrer que les spécifications approuvées concernant la fin de la durée de conservation sont toujours respectées.

24. *Changement de la méthode de contrôle relative au principe actif*

Condition à remplir : Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode de contrôle est au moins équivalente à l'ancienne.

25. *Changement des méthodes de contrôle relatives au médicament*

Conditions à remplir : les spécifications relatives au médicament ne sont pas modifiées ; les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode de contrôle est au moins équivalente à l'ancienne.

26. *Changements en vue de se conformer aux suppléments des pharmacopées⁽¹⁾*

Conditions à remplir : le changement est effectué uniquement pour appliquer les nouvelles dispositions du supplément concerné.

27. *Changement des méthodes de contrôle applicables aux excipients ne figurant pas dans la pharmacopée*

Condition à remplir : les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode de contrôle est au moins équivalente à l'ancienne.

28. *Changement de la méthode de contrôle applicable au conditionnement primaire*

Condition à remplir : les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode de contrôle est au moins équivalente à l'ancienne.

29. *Changement de la méthode de contrôle applicable au dispositif d'administration*

Condition à remplir : les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode de contrôle est au moins équivalente à l'ancienne.

30. *Changement de la taille de l'emballage d'un médicament vétérinaire*

Conditions à remplir : les spécifications relatives au médicament ne sont pas affectées, le nouveau format est adapté à la posologie et à la durée d'utilisation approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit ; le changement ne concerne pas des préparations parentérales.

31. *Changement de la forme du conditionnement primaire*

Conditions à remplir : pas de changement dans la qualité et la stabilité du produit placé dans l'emballage, pas de changement dans l'interaction emballage-produit.

32. *Changement des gravures en creux ou en relief, d'autres marquages (à l'exception de la barre de sécabilité des comprimés sécables) existant sur les comprimés ou de l'impression des capsules*

Condition à remplir : les nouveaux marquages n'entraînent pas de confusion avec d'autres comprimés ou gélules.

33. *Changement de la dimension des comprimés, capsules, suppositoires ou ovules sans changement de la composition quantitative et de la masse moyenne*

Condition à remplir : pas de changement du profil de dissolution.

⁽¹⁾ Dans les cas où le dossier se réfère à l'édition actuelle de la pharmacopée, aucune notification n'est requise à condition que la modification soit faite dans les six mois suivant l'adoption de la monographie.

ANNEXE II

Changements de l'autorisation de mise sur le marché nécessitant l'introduction d'une nouvelle demande d'autorisation conformément à l'article 2

Certains changements apportés à une autorisation de mise sur le marché doivent être considérés comme modifiant fondamentalement les termes de cette autorisation, et ne peuvent par conséquent pas être considérés comme des modifications au sens de l'article 15 de la directive 75/319/CEE ou de l'article 23 de la directive 81/851/CEE. En ce qui concerne ces changements, dont la liste figure ci-dessous, une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché doit être introduite. La présente annexe est établie sans préjudice des dispositions de l'article 4 de la directive 65/65/CEE et de l'article 5 de la directive 81/851/CEE. À l'occasion de l'examen de la nouvelle demande d'autorisation, les autorités nationales compétentes vérifient s'il y a lieu, conformément à la législation communautaire, de retirer l'ancienne autorisation de mise sur le marché.

Changements nécessitant une nouvelle demande**1. Changements du ou des principes actifs :**

- i) addition d'un ou plusieurs principes actifs, y compris des composants antigéniques pour vaccins ;
- ii) suppression d'un ou de plusieurs principes actifs, y compris des composants antigéniques pour vaccins ;
- iii) changement des quantités de principes actifs ;
- iv) remplacement du ou des principes actifs par un sel, un complexe d'esters ou un dérivé différents (avec la même fraction thérapeutique) ;
- v) remplacement du principe actif pour isomère ou un mélange d'isomères différents, remplacements d'un mélange par un isomère unique (par exemple, remplacement d'un racémique par un énantiomère unique) ;
- vi) remplacement d'une substance biologique ou d'un produit issu de la biotechnologie par un autre de structure moléculaire différente ; modification du vecteur utilisé pour produire l'antigène ou la matière d'origine, notamment une banque de cellules mères provenant d'une source différente ;
- vii) un nouveau ligand ou mécanisme de couplage dans un médicament radiopharmaceutique.

2. Changements des indications thérapeutiques⁽¹⁾ :

- i) ajout d'une indication dans un domaine thérapeutique différent, qu'il s'agisse du traitement, du diagnostic ou de la prophylaxie ;
- ii) transfert de l'indication à un domaine thérapeutique différent, qu'il s'agisse du traitement, du diagnostic ou de la prophylaxie.

3. Changements du dosage, de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration⁽²⁾ :

- i) changement de la biodisponibilité ;
- ii) changement de la pharmacocinétique, c'est-à-dire de la vitesse de libération ;
- iii) addition d'un nouveau dosage ;
- iv) modification d'une forme pharmaceutique ou ajout d'une nouvelle ;
- v) addition d'une nouvelle voie d'administration.

4. Autres changements apportés aux médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des animaux producteurs d'aliments :

- i) ajout ou changement d'espèces cibles ;
- ii) raccourcissement du temps d'attente.

⁽¹⁾ Le domaine thérapeutique est défini comme le troisième niveau du code anatomique-thérapeutique-chimique (*Anatomical Therapeutic Chemical code*, ATC/ATC vét.).

⁽²⁾ Pour l'administration par voie parentérale, il convient de distinguer les voies intra-artérielle, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, et les autres voies. Pour l'administration aux volailles, les voies respiratoire, orale et oculaire (nébulisation) sont considérées comme les voies d'administration équivalentes.