

## II

*(Communications)*

## COMMUNICATIONS PROVENANT DES INSTITUTIONS, ORGANES ET ORGANISMES DE L'UNION EUROPÉENNE

## COMMISSION EUROPÉENNE

**Communication de la Commission — Lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires**

(2010/C 17/01)

## 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>, appelé ci-après le règlement «Modifications», a été publié au Journal officiel le 12 décembre 2008. Le règlement «Modifications» vise à mettre en place un cadre juridique simple, plus clair et plus souple pour le traitement des modifications d'autorisations de mise sur le marché de médicaments, tout en garantissant un haut niveau de protection de la santé publique.

Le règlement «Modifications» établit, aux articles 2 et 3 ainsi qu'à l'annexe II, des règles générales sur les types de modification et leur classification. En vertu de l'article 4, paragraphe 1, point a), la Commission est chargée d'élaborer des lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications.

Les présentes lignes directrices détaillent donc les caractéristiques de la classification des modifications dans les catégories suivantes, définies à l'article 2 du règlement: 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. Il y a lieu de noter que la documentation générale devant accompagner toute demande de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est précisée à l'annexe IV du règlement «Modifications» ainsi que dans les lignes directrices de la Commission sur le fonctionnement des procédures établies aux chapitres II, 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.

Les définitions utiles aux présentes lignes directrices sont données dans les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE, dans le règlement (CE) n° 726/2004 et dans le règlement «Modifications». En outre, aux fins du présent document, «méthode d'essai» a la même signification que «méthode d'analyse» et «limites» a le même sens que «critères d'acceptation». «Paramètre de spécification» signifie le facteur qualificatif pour lequel une méthode d'essai ainsi que des limites ont été fixées, par exemple essai, identité ou teneur en eau. L'ajout ou la suppression d'un paramètre de spécification concerne donc également la méthode d'essai et les limites correspondantes.

Lorsqu'il doit être fait référence à des modifications spécifiques dans ces lignes directrices, la modification concernée devrait être citée en utilisant le modèle X.N.x.n:

- X se réfère à la lettre capitale désignant le chapitre de l'annexe au présent document dans lequel la modification est incluse (par exemple A, B, C ou D),
- N se réfère au chiffre romain désignant la section du chapitre dans laquelle la modification est incluse (par exemple I, II, III...),
- x se réfère à la lettre désignant la sous-section du chapitre dans laquelle la modification est incluse (par exemple a, b, c...),
- n se réfère au nombre attribué à une modification spécifique dans l'annexe au présent document (par exemple 1, 2, 3...).

Les présentes lignes directrices sont mises à jour régulièrement sur la base des recommandations formulées conformément à l'article 5 du règlement et des progrès scientifiques et techniques.

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

## 2. LIGNES DIRECTRICES SUR LES MODIFICATIONS MINEURES DE TYPE IA, LES MODIFICATIONS MINEURES DE TYPE IB ET LES MODIFICATIONS MAJEURES DE TYPE II

L'annexe aux présentes lignes directrices 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.

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 du règlement «Modifications» et aux classifications visées à l'annexe II du même règlement. 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 d'exemples à considérer comme des modifications mineures de type IB, sachant que cette catégorie s'applique par défaut conformément à l'article 3 du règlement «Modifications» et que l'annexe aux présentes lignes directrices n'entend donc pas établir de liste exhaustive pour cette catégorie de modifications.

L'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 l'annexe aux présentes lignes directrices 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 dès lors que la modification n'est pas classée spécifiquement en tant que modification majeure de type II.

Les données de soutien spécifiques pour les modifications des types IB et II dépendent de la nature spécifique de la modification. Dans certains cas, il est renvoyé aux lignes directrices spécifiques.

En outre, si une modification entraîne une révision du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage ou de la notice (appelés conjointement informations «produit» dans les présentes lignes

directrices), cette révision est considérée comme faisant partie de la modification. Dans ce cas, les informations «produit» révisées doivent être soumises dans le cadre de la demande. Les maquettes ou échantillons doivent être fournis conformément aux règles régissant les médicaments dans la Communauté européenne, volume 2A, procédures d'AMM; avis aux demandeurs, chapitre 7, Informations générales (ci-après chapitre 7 de l'avis aux demandeurs), ou au cas par cas sur la base d'une concertation avec l'État membre de référence ou l'Agence.

Il n'est pas nécessaire d'informer les autorités compétentes de l'actualisation d'une monographie de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre si la mise en conformité avec la monographie actualisée est effectuée dans les six mois suivant sa publication et s'il est fait référence à «l'édition actuelle» dans le dossier d'un médicament autorisé.

Toute modification du contenu du dossier soutenant le 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, l'AMM 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 (DPP) et les dossiers permanents de l'antigène vaccinant (DPAV) sont soumis aux procédures d'évaluation des modifications définies dans le règlement «Modifications». En conséquence, le chapitre D des présentes lignes directrices donne une liste des modifications spécifiques pour ces DPP ou DPAV. À l'issue d'un réexamen de ces modifications, l'AMM concernée doit être actualisée conformément au chapitre B. 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'AMM doivent également être examinées conformément à cette annexe.

Dans les présentes lignes directrices, on entend par «modifications du dossier d'autorisation de mise sur le marché», sauf indication contraire, des 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. Dans ce cas, il convient de joindre une déclaration selon laquelle le contenu de la partie concernée du dossier n'est pas affecté par les modifications rédactionnelles.

## ANNEXE

	<i>Nature et ampleur des modifications</i>	<i>Modification</i>	<i>Page</i>
A.	<b>MODIFICATIONS ADMINISTRATIVES</b> .....	1-7	4
B.	<b>MODIFICATIONS QUALITATIVES</b> .....		5
I.	<b>Substance active</b> .....		5
	a) Fabrication .....	1-5	5
	b) Contrôle de la substance active .....	1-2	9
	c) Système de fermeture du contenant .....	1-3	11
	d) Stabilité .....	1	13
	e) Intervalle de tolérance .....	1-3	13
II.	<b>Produit fini</b> .....		14
	a) Description et composition .....	1-6	14
	b) Fabrication .....	1-5	18
	c) Contrôle des excipients .....	1-4	23
	d) Contrôle du produit fini .....	1-3	25
	e) Système de fermeture du contenant .....	1-7	26
	f) Stabilité .....	1	30
	g) Intervalle de tolérance .....	1-3	31
III.	<b>CEP/EST/monographies</b> .....	1-2	32
IV.	<b>Dispositifs médicaux</b> .....	1-3	34
V.	<b>Modifications apportées à une autorisation de mise sur le marché résultant d'autres procédures réglementaires</b> .....		35
	a) DPP/DPAV .....	1-2	35
	b) Saisine .....	1	36
	c) Protocole de gestion des modifications .....	1	37
C.	<b>MODIFICATIONS CONCERNANT LA SÉCURITÉ, L'EFFICACITÉ ET LA PHARMACOVIGILANCE</b> .....		37
I.	<b>Médicaments à usage humain et vétérinaire</b> .....	1-9	37
II.	<b>Médicaments vétérinaires — modifications spécifiques</b> .....	1-6	40
D.	<b>DPP/DPAV</b> .....	1-23	41

## 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>
<b>Conditions</b>			
1. Le titulaire de l'AMM doit rester la même entité juridique.			
<b>Documents à fournir</b>			
1. Un document officiel émanant d'un organisme officiel compétent (p. ex. 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 produits autorisés selon la procédure centralisée	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Pour les produits autorisés selon la procédure nationale		2	IB
<b>Conditions</b>			
1. La vérification par l'EMA de l'acceptabilité de la nouvelle dénomination a été accomplie et s'est révélée positive.			
<b>Documents à fournir</b>			
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	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1, 2	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<b>Conditions</b>			
1. La substance active reste la même.			
2. S'agissant des médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, la nouvelle dénomination a été publiée dans le règlement (CE) n° 470/2009 avant la mise en œuvre de la modification.			
<b>Documents à fournir</b>			
1. Preuve de l'acceptation par l'OMS ou copie de la liste DCI. S'agissant des médicaments à base de plantes, la déclaration 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 qualité) ou du fournisseur d'une substance active, d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisé(e) dans la fabrication de la substance active (si précisé dans le dossier du produit), lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1, 2, 3	IA
<b>Conditions</b>			
1. Le site de fabrication et toutes les opérations de fabrication restent les mêmes.			
<b>Documents à fournir</b>			
1. Un document officiel émanant d'un organisme officiel compétent (p. ex. 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-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).			
3. En cas de changement dans le nom du titulaire du dossier permanent de la substance active, une «lettre d'accès» actualisée.			
A.5. Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant du produit fini, y compris les sites de contrôle de qualité	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Fabricant responsable de la libération des lots	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

<b>b) Tous les autres</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. Le site de fabrication et toutes les opérations de fabrication restent les mêmes.			
<b>Documents à fournir</b>			
1. Copie de l'autorisation de fabrication modifiée, si disponible, ou un document officiel émanant d'un organisme officiel compétent (p. ex. Chambre de commerce ou, si non disponible, d'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-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, si besoin est.			
<b>A.6. Changement du code ATC ou du code ATC Vet</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. Le changement est effectué après octroi ou modification du code ATC ou ATC Vet par l'OMS.			
<b>Documents à fournir</b>			
1. Preuve de l'acceptation (par l'OMS) ou copie de la liste des codes ATC/ATC Vet.			
2. Informations «produit» révisées.			
<b>A.7. Suppression de sites de fabrication (y compris 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)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
	<b>1, 2</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. Il reste au moins un site/fabricant, tel qu'autorisé précédemment, remplissant la même fonction que celui ou ceux concernés par la suppression.			
2. La suppression ne doit pas être due à des lacunes sérieuses liées à la fabrication.			
<b>Documents à fournir</b>			
1. Le formulaire de demande de modification doit préciser clairement le fabricant «actuel» et le fabricant «proposé», tels que mentionnés à la section 2.5 du formulaire de demande (partie IA).			
2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, si besoin est.			

## B. MODIFICATIONS QUALITATIVES

### B.I. SUBSTANCE ACTIVE

#### B.I.a) Fabrication

<b>B.I.a.1. Changement du fabricant d'une matière première, d'un réactif ou d'un produit intermédiaire utilisé(e) 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), en l'absence de certificat de conformité à la pharmacopée européenne dans le dossier approuvé</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) Le fabricant proposé fait partie du même groupe pharmaceutique que le fabricant actuel approuvé	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
b) Introduction d'un nouveau fabricant de la substance active sur la base d'un DPSA			<b>II</b>

c) <b>Le fabricant proposé applique un procédé de synthèse ou des conditions de fabrication substantiellement différents, 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</b>			<b>II</b>
d) <b>Nouveau fabricant de matières pour lequel une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST est requise</b>			<b>II</b>
e) <b>Le changement concerne une substance active biologique ou une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire utilisé dans la fabrication d'un produit biologique/immunologique</b>			<b>II</b>
f) <b>Changements dans les modalités des essais de contrôle de qualité pour le remplacement de la substance active ou ajout d'un site d'essai ou de contrôle des lots</b>	<b>2, 4</b>	<b>1, 5</b>	<b>IA</b>

#### Conditions

1. Pour les matières premières et les réactifs, les spécifications (y compris les contrôles de procédés, les méthodes d'analyse de toutes les matières) sont les mêmes que pour ceux déjà approuvés. Pour les produits intermédiaires et les substances actives, les spécifications (y compris les contrôles de procédés, les méthodes d'analyse de toutes les matières), les méthodes de préparation (y compris la taille des lots) et le procédé de synthèse détaillé sont les mêmes que pour ceux déjà approuvés.
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.

#### Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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'AMM ou du titulaire du DPSA, suivant le cas, selon laquelle le procédé de synthèse (ou, dans le cas de produits à base de plantes, s'il y a lieu, la méthode de préparation, l'origine géographique, la production de médicaments à base de plantes et le procédé de fabrication), les procédures de contrôle de qualité et les spécifications de la substance active et de la matière première, du réactif et du produit intermédiaire dans le procédé de fabrication de la substance active (le cas échéant) sont les mêmes que ceux déjà approuvés.
3. Soit un certificat EST de conformité à la pharmacopée européenne pour toute nouvelle source de matière ou, le cas échéant, des preuves 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 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*. Les informations comprennent 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 EST A (et B, si nécessaire) 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 (partie IA).
6. Une déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'AMM 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'AMM 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'AMM de tout changement dans le procédé de fabrication, les spécifications et les procédures d'essai de la substance active.

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 dérivée chimiquement différente dans la fabrication d'un médicament biologique/immunologique 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, le procédé 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. Le procédé de synthèse demeure inchangé, c'est-à-dire que les produits 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 le procédé de fabrication restent les mêmes.
3. Les spécifications de la substance active ou des produits 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, le procédé 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 à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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, le procédé de synthèse reste le même et les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires sont inchangées.

*Note:* pour B.I.a.2.b, pour les substances actives chimiques, cela concerne les changements importants dans le procédé 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	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Jusqu'à dix fois supérieure à la taille actuelle approuvée du lot	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Réduction de la taille du lot	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 dix fois supérieure à la taille actuelle approuvée du lot		1, 2, 3, 4	IB

e) <b>L'échelle pour une substance active biologique/immunologique est augmentée/diminuée sans changement de procédé (p. ex. duplication d'une ligne)</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IB</b>
---	--	-------------------	-----------

**Conditions**

1. Le changement dans les méthodes de fabrication résulte uniquement du passage à une échelle supérieure ou inférieure, p. ex. 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 résulte pas d'événements imprévus au cours de la fabrication ni de 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 actuelle n'a pas été approuvée au moyen d'une modification de type IA.

**Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 tableaux comparatifs) pour au moins un lot de production de la substance active ou de la substance intermédiaire, fabriqué dans les tailles actuelles ainsi que dans les tailles proposées. Les données sur les deux lots suivants de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'AMM si elles se situent en dehors de la spécification (avec l'action proposée).
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, p. ex. 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 au cours de la fabrication ni de préoccupations relatives à la stabilité et que les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires restent les mêmes.

<b>B.I.a.4. Changement dans les essais en cours de fabrication ou des 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) <b>Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
b) <b>Ajout de nouveaux essais et limites en cours de fabrication</b>	<b>1, 2, 5, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
c) <b>Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
d) <b>Extension des limites approuvées appliquées en cours de fabrication, susceptibles d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active</b>			<b>II</b>
e) <b>Suppression d'un essai en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active</b>			<b>II</b>
f) <b>Ajout ou suppression d'un essai en cours de fabrication pour des raisons 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 (p. ex. 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 au cours de la fabrication, p. ex. 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 mentionnées dans la pharmacopée).

#### Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 (trois lots de production pour les lots 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 le paramètre n'est pas significatif.
6. Justification du titulaire de l'AMM ou du titulaire du DPSA, selon le cas, pour le nouvel essai en cours de fabrication ainsi que les limites.

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 utilisé(e) 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 officielle des lots	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 à la spécification et de sa méthode d'essai correspondante	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète)	1, 2	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 du champ des limites de spécifications pour la substance active			II
g) Extension des limites des spécifications approuvées pour les matières premières et 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 pour des raisons 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 (p. ex. 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 au cours de la fabrication, p. ex. 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 mentionnées dans la pharmacopée).
7. La modification ne concerne pas une impureté génotoxique.

#### Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 méthode d'analyse nouvelle et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production (trois lots de production pour les lots 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 pour le 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 désintégration 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 n'est pas significatif.
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 de la substance active ou dans les matières premières, réactifs ou substances intermédiaires utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Modifications mineures d'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 ou une substance 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 (remplacement) dans une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou dans une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique, p. ex. empreinte peptidique, empreinte glucidique, etc.			II
e) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) de la substance active ou d'une matière première ou d'une substance intermédiaire		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 (p. ex. 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 pour une substance active biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard mentionnées dans la pharmacopée).
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 substance active n'est pas une substance biologique/immunologique.
7. 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 à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthode d'analyse, un résumé des données de validation, des spécifications révisées pour les impuretés (si besoin est).
2. Résultats comparatifs de la validation, ou, si besoin est, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence n'est pas applicable 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) Composition qualitative et/ou quantitative pour les substances actives biologiques ou immunologiques stériles et non congelées			II
c) Substances actives liquides (non stériles)		1, 2, 3, 5, 6	IB

**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 ont débuté dans des conditions ICH et les paramètres de stabilité ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production. En outre, 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, la disponibilité de données sur la stabilité sur une période de trois mois n'est plus exigée. Ces études doivent être finalisées et les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation ou de la période de contre-essai.
3. Les substances actives stériles, liquides et biologiques/immunologiques sont exclues.

**Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (p. ex. 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 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 (p. ex. 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 de la pharmacopée ou de la législation de l'Union sur les matières plastiques et les objets en contact avec des produits alimentaires.
4. Déclaration, par le titulaire de l'AMM ou le titulaire du DPSP selon le cas, que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lot concernés), que le demandeur disposait des données minimales requises sur la stabilité au moment de la mise en œuvre 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 l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.
5. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois. Garantie que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.
6. Comparaison des spécifications actuelles et des spécifications proposées du conditionnement primaire, le cas échéant.

B.I.c.2. Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire de la substance active	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 à la spécification et de sa méthode d'essai correspondante	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) <b>Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète)</b>	1, 2	1, 2, 5	IA
d) <b>Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification pour des raisons de sécurité ou de qualité</b>		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 (p. ex. 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 au cours de la fabrication du matériau de conditionnement ou au cours du stockage de la substance active.
3. Le 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 à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 méthode d'analyse nouvelle 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 n'est pas significatif.
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>
a) <b>Modifications mineures d'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
c) <b>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 (p. ex. 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 ou 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 à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthode d'analyse et un résumé des données de validation.
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 n'est pas applicable en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

B.I.d) *Stabilité*

B.I.d.1. Changement dans la période de contre-essai/de stockage ou dans les conditions de stockage de la substance active en l'absence de certificat de conformité à la pharmacopée européenne couvrant la période de contre-essai dans le dossier approuvé	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Période de contre-essai/de stockage			
1. Réduction	1	1, 2, 3	IA
2. Extension de la période de contre-essai sur la base d'une extrapolation des données de stabilité non conformes aux lignes directrices ICH (*)			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 contre-essai/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

**Conditions**

1. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus au cours de la fabrication ni de préoccupations relatives à la stabilité.

**Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 contre-essai 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.

(\*) Note: la période de contre-essai n'est pas applicable pour la substance active biologique ou immunologique.

B.I.e) *Intervalle de tolérance*

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 résultant en cours de fabrication et/ou les procédures d'essai		1, 2, 3	II
b) Procédures d'essai pour les matières premières, les réactifs, les substances intermédiaires et/ou la substance active		1, 2, 3	II

**Documents à fournir**

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 (p. ex. 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 premières et des substances intermédiaires ainsi que des paramètres importants du procédé influent sur la qualité de la substance active.
2. Description de l'intervalle de tolérance sous forme de tableau, comprenant les variables (attributs matériels et paramètres de procédé, si besoin est) et leurs champs proposés.
3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).

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

**Documents à fournir**

1. Description détaillée de la modification proposée.
2. Protocole de gestion des modifications relatif à la substance active.

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

**Documents à fournir**

1. Justification de la suppression proposée.

## B.II PRODUIT FINI

B.II.a) *Description et composition*

<b>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</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) <b>Changement de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages</b>	1, 2, 3	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) <b>Changement des lignes de sécabilité destinées à une division en parts égales</b>		1, 2, 3	IB

**Conditions**

1. Les spécifications de la libération et de la péremption du produit fini sont les mêmes (à l'exclusion de l'apparence).
2. L'encre doit être conforme aux dispositions applicables de la législation pharmaceutique.
3. Les lignes de sécabilité ne sont pas destinées à une division en parts égales.

**Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 ainsi que des informations «produit» révisées, si besoin est.
2. Échantillons du produit fini, le cas échéant (voir avis aux demandeurs, exigences concernant les échantillons dans les États membres).
3. Résultats des essais appropriés conformément à la pharmacopée européenne démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques/du dosage correct.

B.II.a.2. Changement dans la forme ou les dimensions de la forme pharmaceutique	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Comprimés à libération immédiate, capsules, suppositoires ou ovules	1, 2, 3, 4	1, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales		1, 2, 3, 4, 5	IB

#### Conditions

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

#### Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 ainsi que des informations «produit» révisées, si besoin est.
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 (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 sur la bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité applicables (médicaments à usage humain ou vétérinaire).
4. Échantillons du produit fini, le cas échéant (voir avis aux demandeurs, exigences pour les échantillons dans les États membres).
5. Résultats des essais appropriés conformément à la pharmacopée européenne démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques/du dosage correct.

B.II.a.3. Changements dans la composition (excipients) du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changements dans le système de coloration ou d'aromatisation			
1. Ajout, suppression ou remplacement	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>
2. Augmentation ou réduction	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Médicaments vétérinaires biologiques par voie orale pour lesquels l'agent colorant ou aromatisant est important pour l'absorption par les espèces animales cibles			II
b) Autres excipients			
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 dans 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 incluant l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale, pour lequel une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST est requise			II

<b>5. Changement étayé par une étude sur la bioéquivalence</b>			<b>II</b>
<b>6. Remplacement d'un seul excipient par un excipient comparable ayant les mêmes caractéristiques fonctionnelles et à un niveau similaire</b>		<b>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10</b>	<b>IB</b>

**Conditions**

1. Il n'y a pas de changement dans les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (p. ex. 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 et, le cas échéant, suppression d'un essai d'identification.
4. Les études de stabilité ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots) et les paramètres de stabilité 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 les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation. De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.
5. Tout nouveau composant doit être conforme aux directives applicables (p. ex. directives 94/36/CE et 2008/128/CE pour les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires et directive 88/388/CEE pour les arômes).
6. Les nouveaux composants ne doivent pas contenir de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale ou une conformité avec la *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'affecte pas 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 (médicaments à usage humain ou vétérinaire)]. S'agissant des médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles, 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, p. ex. différenciation entre dosages.
10. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.

**Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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, le cas échéant, et informations «produit» révisées, si besoin est.
2. Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lot concernés) et, le cas échéant, que les données minimales requises sur la stabilité avaient été mises à la disposition du demandeur au moment de la mise en œuvre, et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. Il doit en outre être garanti que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.
3. Les résultats des études de stabilité appropriées réalisées dans des conditions ICH sur les paramètres de stabilité concernés, avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production, sur une période d'au moins trois mois et la garantie que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.
4. Échantillon du nouveau produit, le cas échéant (voir l'avis aux demandeurs, exigences pour les échantillons dans les États membres).
5. Soit un certificat de conformité à la pharmacopée européenne pour toute nouvelle substance d'origine animale présentant un risque d'EST ou, le cas échéant, des preuves 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 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*. Les informations suivantes devraient être incluses pour toute matière de ce type: le nom du fabricant, de l'espèce et du tissu dont la matière est dérivée, le pays d'origine des animaux sources et son utilisation.

Pour la procédure centralisée, ces informations doivent être incluses dans un tableau A EST mis à jour (et B, le cas échéant).

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 ou du choix des excipients etc. doit être apportée par des données scientifiques relatives au développement galénique (y compris, selon le cas, aspects liés à la stabilité et 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 désintégration peuvent éventuellement suffire.
9. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude sur la bioéquivalence conformément à l'actuelle *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*.
10. Pour les médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, 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 justification que l'excipient n'a pas d'activité pharmacologique au dosage auquel il est administré à l'animal cible.

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

#### Conditions

1. 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. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
2. L'enrobage n'est pas un facteur déterminant pour le mécanisme de libération.
3. Les spécifications du produit fini ont été actualisées uniquement en ce qui concerne le poids et les dimensions, le cas échéant.
4. Les études de stabilité appropriées 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 portant sur au moins trois mois; la garantie est donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.

#### Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 (avec indication des numéros de lot concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait des données minimales requises sur la stabilité au moment de la mise en œuvre et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. En outre, la garantie doit être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation. De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.

<b>B.II.a.5. Changement dans la concentration d'un médicament unidose, utilisation totale, à usage parentéral, 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>
			II
<b>B.II.a.6. Suppression du récipient à solvant/diluant dans l'emballage</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
		1, 2	IB

#### Documents à fournir

1. Justification de la suppression, y compris informations sur les méthodes alternatives pour obtenir le solvant/diluant tel que requis en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament.
2. 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, hormis la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire, pour les médicaments biologiques/immunologiques			II
d) Site nécessitant une inspection initiale ou spécifique à un produit			II
e) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, hormis 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, hormis la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire pour les médicaments stériles fabriqués selon une méthode aseptique, à l'exclusion des médicaments biologiques/immunologiques		1, 2, 3, 4, 5, 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'EEE ou d'un pays ayant signé avec l'UE 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 concerné).
- 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 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 à fournir**

- Preuve que le site proposé est dûment autorisé pour la forme pharmaceutique ou le produit concerné, c'est-à-dire:

Pour un site de fabrication situé dans l'EEE: copie de l'actuelle autorisation de fabrication. Il suffira de se référer à la base de données EudraGMP lorsque la version publique sera opérationnelle.

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

Pour un site de fabrication situé en dehors de l'EEE, lorsque le pays n'a pas signé avec l'UE un accord de reconnaissance mutuelle de ce type: un certificat de BPF établi au cours des trois dernières années par un service d'inspection de l'un des États membres de l'EEE. Il suffira de se référer à la base de données EudraGMP lorsque la version publique sera opérationnelle.
- Le cas échéant, les numéros de lot, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots (3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués et les données de validation ou le protocole de validation (schéma) seront présentés.
- 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 (partie IA).
- Copie des spécifications approuvées pour la libération et la péremption, le cas échéant.
- 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 au moins les trois derniers lots du site précédent. Les données sur les deux lots de production suivants doivent être disponibles (accompagnées de l'action proposée) sur demande ou déclarées si elles se situent en dehors du champ 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, y compris l'imagerie microscopique de la répartition par taille et de la morphologie des particules.
7. i) Si le nouveau site de fabrication utilise la substance active comme matière première, une déclaration par la personne qualifiée sur le site responsable de la libération des lots 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'EEE et utilise la substance active comme matière première, une déclaration par la personne qualifiée sur le nouveau site de fabrication 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-DCT 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'EEE et lorsque le pays n'a pas signé avec l'UE un accord de reconnaissance mutuelle des BPF, il est conseillé aux titulaires de l'AMM de consulter les autorités compétentes avant de soumettre la notification et de fournir des informations sur toute inspection qui aurait eu lieu au cours des deux ou trois dernières années dans l'EEE et/ou qui serait prévue dans l'EEE, y compris les dates d'inspection, la catégorie de produits inspectés, l'autorité de surveillance et toute autre information utile. Ces informations faciliteront, le cas échéant, le déroulement d'une inspection des BPF par un service d'inspection de l'un des États membres.

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

Les titulaires de l'autorisation de fabrication ne peuvent utiliser comme matières premières que des substances qui ont été fabriquées conformément aux BPF. Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication utilisant la substance active en tant que matière première doit 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 de l'autorisation de fabrication est concerné, si bien qu'une seule déclaration sera requise. Pourtant, même lorsque plusieurs titulaires de l'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 arrangements 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 pour la conformité du ou des fabricants de la substance active aux BPF. Note: ces arrangements sont soumis 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 à l'article 45 de la directive 2001/82/CE et que cette personne qualifiée doit être située dans l'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 son 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.

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

#### Conditions

1. Le fabricant responsable de la libération des lots doit être situé dans l'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.

**Documents à fournir**

1. Pour un site situé dans l'EEE: joindre une copie de la (ou des) autorisation(s) de fabrication ou, s'il n'existe pas d'autorisation de fabrication, un certificat de BPF établi au cours des trois dernières années par l'autorité compétente concernée.

Pour un site de fabrication situé en dehors de l'EEE, lorsque le pays a signé avec l'UE un accord de reconnaissance mutuel (ARM) sur les BPF: un certificat de BPF établi au cours des trois 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 trois dernières années par une autorité compétente de l'UE/EEE.

2. 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 (partie IA).
3. Uniquement pour la procédure centralisée: coordonnées de la nouvelle personne de contact dans l'EEE pour les défauts dans le 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 remarque sous la modification n° B.II.b.1.
5. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, si besoin est.

<b>B.II.b.3. Changement dans le procédé de 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 d'une forme de dosage solide par voie orale ou de solutions à libération immédiate par voie orale</b>	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) <b>Changement important dans le procédé de fabrication, susceptible 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. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique ou un médicament à base de plantes.
3. Le principe de fabrication incluant les différentes étapes de fabrication reste le même (p. ex. 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 (élargissement ou suppression de limites) n'est requis à la suite de ces contrôles.
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 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 les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.

**Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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, si besoin est.

2. Pour les médicaments semi-solides et liquides dans lesquels la substance active est présente sous une forme non dissoute: validation appropriée du changement, y compris l'imagerie microscopique des particules en vue de vérifier les changements visibles dans la morphologie. Données comparatives sur la répartition par taille selon une méthode appropriée.
3. Pour les formes de dosage solides: données sur le profil de dissolution d'un lot de production représentatif et données comparatives sur les trois derniers lots du procédé précédent; les données sur les deux lots de production suivants doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de l'action proposée) si elles se situent en dehors du champ des spécifications. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désintégration peuvent éventuellement suffire.
4. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude sur la bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité concernées (médicaments à usage humain ou vétérinaire).
5. En cas de changement dans le procédé de stérilisation, les données de validation doivent être communiquées.
6. Copie des spécifications approuvées pour la libération et la péremption.
7. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins un lot fabriqué selon le procédé actuel approuvé ainsi que le procédé proposé. Les données sur les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'AMM si elles se situent en dehors du champ des spécifications (accompagnées de l'action proposée).
8. Déclaration que les études de stabilité ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots) et que les paramètres de stabilité ont été évalués dans 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 les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.

<b>B.II.b.4. Changement de la taille du lot (y compris des gammes de taille de lot) du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) <b>Jusqu'à dix fois supérieure à la taille actuelle approuvée du lot</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>	<b>1, 4</b>	<b>IA</b>
b) <b>Jusqu'à dix fois inférieure</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>1, 4</b>	<b>IA</b>
c) <b>Le changement nécessite l'évaluation de la comparabilité d'un médicament biologique ou immunologique</b>			<b>II</b>
d) <b>Le changement concerne toutes les autres formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes</b>			<b>II</b>
e) <b>Plus de dix fois supérieure à la taille actuelle approuvée du lot destiné à une libération immédiate</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>IB</b>
f) <b>L'échelle pour un médicament biologique ou immunologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé (p. ex. duplication d'une ligne)</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>IB</b>

#### **Conditions**

1. Le changement n'altère pas la reproductibilité et/ou la consistance du médicament.
2. Le changement concerne les formes pharmaceutiques standard à libération immédiate par voie orale ou les formes pharmaceutiques à base de liquides non stériles.
3. Le changement des méthodes de fabrication et/ou des contrôles en cours de fabrication doit résulter uniquement d'un changement de la taille du lot (p. ex. de l'utilisation d'équipements de taille différente).
4. Il existe un système de validation ou la validation de la fabrication a été effectuée avec succès conformément au protocole en vigueur sur au moins trois lots dans la nouvelle taille de lot proposée conformément aux lignes directrices applicables.
5. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.
6. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus au cours de la fabrication ni de préoccupations relatives à la stabilité.
7. La taille de lot actuelle n'a pas été approuvée au moyen d'une modification de type IA.

#### **Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 tableaux comparatifs) pour au moins un lot de production, fabriqué selon la taille actuelle ainsi que la taille proposée. Les données sur les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'AMM si elles se situent en dehors du champ des spécifications (accompagnées de l'action proposée).
3. Copie des spécifications approuvées pour la libération et la péremption.
4. Le cas échéant, les numéros de lot, 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.
5. Les résultats de la validation doivent être présentés.
6. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité concernés sur au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois et garantie que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation. Pour les médicaments biologiques/immunologiques: une déclaration qu'une évaluation de la comparabilité n'est pas nécessaire.

<b>B.II.b.5. Changement dans les essais en cours de fabrication ou les limites appliquées durant la fabrication du produit fini</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 de 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	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 IPC 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 pour des raisons 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 (p. ex. 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 au cours de la fabrication (p. ex. nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
3. Le 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 mentionnées dans la pharmacopée).

#### Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 et des limites.
3. Précisions sur toute méthode d'analyse nouvelle et sur les données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse sur deux lots de production du produit fini (trois 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 proposés. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désintégration peuvent éventuellement suffire.
6. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif.
7. Justification des nouveaux essais en cours de fabrication et des nouvelles limites.

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 sa 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 (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète)	1, 2	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 médicaments biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification pour des raisons de sécurité ou de qualité		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

**Conditions**

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (p. ex. 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 au cours de la fabrication (p. ex. 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 (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard mentionnées dans la pharmacopée).
7. La modification ne concerne pas une impureté génotoxique.

**Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 méthode d'analyse nouvelle et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse de deux lots de production de l'excipient (trois lots de production pour les excipients biologiques) 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 désintégration peuvent éventuellement suffire.
6. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude sur la bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité concernées (médicaments à usage humain ou vétérinaire), le cas échéant.
7. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif.
8. Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.

B.II.c.2. Changement de la procédure d'essai d'un excipient	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Modifications mineures d'une procédure d'essai approuvée	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	5	1	IA
c) Remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique			II

<b>d) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</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 (p. ex. 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 n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard mentionnées dans la pharmacopée).
- 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 à fournir**

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthode d'analyse, un résumé des données de validation, des spécifications révisées pour les impuretés (s'il y a lieu).
- 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 n'est pas applicable en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

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

**Conditions**

- Les spécifications sur la libération de l'excipient et du produit fini ainsi que sur la péremption sont les mêmes.

**Documents à fournir**

- Déclaration du fabricant ou du titulaire de l'AMM du matériau que celui-ci est purement d'origine végétale ou synthétique.
- Étude de l'équivalence des matériaux, de l'impact sur la production du matériau final et de l'impact sur le comportement du produit fini (p. ex. caractéristiques de dissolution).

<b>B.II.c.4. Changement dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée (s'il est décrit dans le dossier)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
<b>a) Changement mineur dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<b>b) Les spécifications sont affectées ou il y a un changement dans les propriétés physico-chimiques de l'excipient, susceptible de nuire à la qualité du produit fini</b>			<b>II</b>
<b>c) L'excipient est une substance biologique ou immunologique.</b>			<b>II</b>

**Conditions**

1. Le procédé 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 (V)ICH], ni dans les propriétés physico-chimiques.
2. Les adjuvants sont exclus.

**Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 tableaux comparatifs) 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 pilotes (échelle pilote minimale). Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désintégration 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 officielle des lots	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
c) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec sa 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 (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète)	1, 2	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 médicaments biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification pour des raisons 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 (p. ex. 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 au cours de la fabrication (p. ex. 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 génotoxique.

**Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT 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 méthode d'analyse nouvelle et données de validation, le cas échéant.

4. Données d'analyse sur deux lots de production du produit fini (trois 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 désintégration peuvent éventuellement suffire.
6. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif.
7. Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.

B.II.d.2. Changement dans la procédure d'essai du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Modifications mineures d'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) Remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique			II
d) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)		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 (p. ex. changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
4. La nouvelle 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 mentionnées dans la pharmacopée).

#### Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthode d'analyse, 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 n'est pas applicable en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

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	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			II

#### Documents à fournir

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

B.II.e.1. Changement dans le conditionnement primaire du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Composition qualitative et quantitative			
1. Formes pharmaceutiques solides	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
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 entraînant des modifications dans les conditions de stockage et/ou une réduction de la durée de conservation			II

<b>b) Type de contenant</b>			
<b>1. Formes pharmaceutiques solides, semi-solides et liquides non stériles</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6, 7</b>	<b>IB</b>
<b>2. Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques</b>			<b>II</b>

**Conditions**

1. Le changement concerne uniquement le même type de conditionnement et de contenant (p. ex. 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 ont débuté dans des conditions ICH et les paramètres de stabilité 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 (p. ex. un blister plus résistant), les données sur la stabilité sur une période de trois mois ne sont plus exigées. Ces études devront être finalisées et les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

**Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, si besoin est.
2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (p. ex. données 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 (p. ex. 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 (avec indication des numéros de lot concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. En outre, la garantie doit être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.
5. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité sur 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 que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.
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 (voir avis aux demandeurs, exigences pour les échantillons dans les États membres/EMA).

Note: concernant B.II.e.1.b), il est rappelé aux demandeurs que tout changement entraînant une «nouvelle forme pharmaceutique» nécessite 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>
<b>a) Resserrement des limites de spécification</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 sa 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 (p. ex. 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 pour des raisons 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 (p. ex. 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 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.

- La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.

#### Documents à fournir

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

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

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthode d'analyse, un résumé des données de validation.
- Résultats comparatifs de la validation ou, s'il y a lieu, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette condition n'est pas applicable en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

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

#### Conditions

- Il n'y a 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 ratio surface/volume, les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté et les paramètres de stabilité concernés ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (trois lots pour les médicaments biologiques ou immunologiques); 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 les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.

**Documents à fournir**

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, s'il y a lieu), y compris description, schéma détaillé et composition du contenant ou du matériel de fermeture, ainsi que des informations «produit» révisées, si besoin est.
2. Échantillons du nouveau contenant/système de fermeture (voir avis aux demandeurs, exigences pour les échantillons dans les États membres).
3. Des études de revalidation ont été effectuées 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 ratio surface/volume, une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lot 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 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 l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.

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

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 conforme à la posologie et à la durée d'utilisation, comme approuvé 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 uniquement si elles sont en dehors des spécifications (accompagnées de l'action proposée).

Note: concernant B.II.e.5.c) et d), il est rappelé aux demandeurs que tout changement apporté au dosage du médicament nécessite 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 [p. ex. 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) <b>Changement qui a une incidence sur les informations «produit»</b>	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) <b>Changement qui n'a pas d'incidence sur les informations «produit»</b>	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 à fournir**

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.

B.II.e.7. Changement du fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement (lorsqu'ils sont mentionnés 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 à fournir**

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).
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) Extension de la durée de conservation du produit fini			
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 (*)			II
5. Extension de la période de stockage d'un médicament biologique/immunologique conformément à un protocole de stabilité approuvé		1, 2, 3	IB
c) Changement concernant les conditions de stockage des médicaments biologiques, lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées en conformité avec un protocole de stabilité approuvé			II
d) Changement concernant les conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué		1, 2, 3	IB

**Conditions**

1. Le changement ne doit pas résulter d'événements imprévus au cours de la fabrication ni répondre à des préoccupations relatives à la stabilité.

**Documents à fournir**

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). Doivent y figurer les résultats des études de stabilité appropriées en temps réel (portant sur la durée de conservation totale) réalisées conformément aux lignes directrices applicables sur au moins deux lots à l'échelle pilote <sup>(1)</sup> du produit fini dans le matériau d'emballage autorisé et/ou après la première ouverture ou reconstitution, selon les besoins; le cas échéant, il faudra inclure les résultats d'essais microbiologiques appropriés.

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

2. Informations «produit» révisées.
3. Copie de la spécification approuvée de la péremption du produit fini et, le cas échéant, des spécifications concernant le produit après dilution/reconstitution ou première ouverture.

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

B.II.g) *Intervalle de tolérance*

B.II.g.1. Introduction d'un nouvel intervalle de tolérance ou extension d'un intervalle de tolérance approuvé pour le produit fini, à l'exclusion des médicaments biologiques, 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 à fournir**

1. 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 premières et des substances intermédiaires, ainsi que les paramètres importants du procédé influent sur la qualité du produit fini.
2. Description de l'intervalle de tolérance sous forme de tableau, comprenant les variables (attributs matériels et paramètres de procédé, selon les besoins) et leurs champs proposés.
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 produits 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	II

**Documents à fournir**

1. Description détaillée du changement proposé.
2. Protocole de gestion des modifications relatif au produit fini.

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

**Conditions**

1. La suppression du protocole de gestion des modifications approuvé relatif au produit fini n'est pas la conséquence d'événements imprévus ni de résultats en dehors des spécifications pendant la mise en œuvre du ou des changements décrits dans le protocole.

**Documents à fournir**

1. Justification de la suppression proposée.

## B.III. CEP/EST/MONOGRAPHIES

B.III.1. Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne nouveau ou actualisé	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
<b>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>			
<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	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	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
<b>b) Certificat de conformité à la pharmacopée européenne relatif au risque d'EST pour une substance active, une matière première, un réactif, une substance intermédiaire ou un excipient</b>			
1. Nouveau certificat pour une substance active, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Nouveau certificat pour une matière première, un réactif, une substance intermédiaire ou un excipient, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

**Conditions**

1. Les spécifications de la libération du produit fini et de la péremption restent inchangées.
2. Les éventuelles spécifications additionnelles (à la pharmacopée européenne) restent inchangées (resserrement exclus) 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 (p. ex.: dimension des particules, forme polymorphique), s'il y a lieu.
3. Le procédé de fabrication de la substance active, de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif n'inclut pas l'utilisation de substances 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 contre-essai ou si les données justifiant une période de contre-essai ne figurent pas déjà dans le dossier.
5. La substance active/la matière première/le réactif/la substance intermédiaire/l'excipient n'est pas stérile.
6. La substance n'entre pas dans un médicament vétérinaire destiné à des espèces animales présentant un risque d'EST.
7. Pour les médicaments vétérinaires: la source de matériel n'a fait l'objet d'aucun changement.
8. Pour les substances actives végétales: la voie de fabrication, la forme physique, le solvant d'extraction et le rapport plante/extrait (DER) doivent rester inchangés.

**Documents à fournir**

1. Copie de l'actuel certificat de conformité (actualisé) à la pharmacopée européenne.
2. En cas d'ajout d'un site de fabrication, le formulaire de demande de modification doit clairement indiquer les fabricants «actuels» et «proposés», comme énumérés à la section 2.5 du formulaire de demande (partie IA).
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 indiquées pour chacune de ces matières: le nom du fabricant, l'espèce et le tissu dont la matière est dérivée, le pays d'origine des animaux sources et l'utilisation.

Pour la procédure centralisée, ces informations doivent être incluses dans un tableau EST A (et B, si nécessaire) actualisé.

5. Pour une substance active: déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'AMM mentionné dans la demande, lorsque la substance active est utilisée comme matière première, et déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'AMM figurant dans la demande en tant que responsable de la libération des lots. Ces déclarations doivent indiquer que le ou les fabricants de la substance active mentionnés dans la demande agissent en conformité avec les lignes directrices détaillées relatives aux 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. La fabrication de substances intermédiaires nécessite également une déclaration de la personne qualifiée; 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.

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) <b>Changement des spécifications 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</b>			
1. Substance active	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Excipient/substance active/matière première	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) <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</b>	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) <b>Changement des spécifications en vue de passer de la pharmacopée nationale d'un État membre à la pharmacopée européenne.</b>	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

#### Conditions

- Le changement est effectué exclusivement pour se conformer à la pharmacopée.
- Les spécifications complémentaires à la pharmacopée restent inchangées pour les propriétés spécifiques du produit (p. ex. dimension des particules, forme polymorphique ou biodosages, agrégats).
- Aucun changement important n'est apporté au profil d'impureté qualitatif et quantitatif, à moins que les limites des spécifications ne soient resserrées.
- Une validation supplémentaire n'est pas exigée en cas d'ajout ou de modification d'une méthode de pharmacopée.
- Pour les substances actives végétales: la voie de fabrication, la forme physique, le solvant d'extraction et le rapport plante/extrait (DER) doivent rester inchangés.

#### Documents à fournir

- 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).
- Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
- Données de l'analyse par lots concernant deux lots de production de la substance considérée pour tous les essais dans la nouvelle spécification.
- 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).
- Si besoin est, des données d'analyse par lots (sous forme de tableau comparatif) concernant deux lots de production du produit fini contenant la substance conforme à la spécification actuelle et à celle proposée, 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, on peut accepter des données comparatives sur la désagrégation.

*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, si la mise en conformité avec la monographie actualisée est effectuée dans les six mois suivant sa publication et 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	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Dispositif sans marquage «CE», uniquement pour les produits vétérinaires		1, 3, 4	IB
3. Chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs			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 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 d'importantes modifications des informations «produit».
4. Le médicament peut toujours être dispensé 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.

**Documents à fournir**

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 matériel du dispositif et le fournisseur, le cas échéant, ainsi que les informations «produit» révisées, si nécessaire.
2. Preuve du marquage «CE».
3. Données visant à démontrer l'exactitude, la précision et la compatibilité du dispositif.
4. Échantillons du nouveau dispositif, le cas échéant (voir l'avis aux demandeurs, exigences pour les 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» nécessite 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 des spécifications	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification à la spécification avec sa méthode d'essai correspondante	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Extension des limites des spécifications approuvées, ayant une incidence importante sur la qualité globale du dispositif			II
d) Suppression d'un paramètre de spécification ayant une incidence importante sur la qualité globale du dispositif			II
e) Ajout d'un paramètre de spécification pour des raisons de sécurité ou de qualité		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète)		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 des spécifications (p. ex. au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus au cours de la fabrication.

3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement 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 à fournir

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).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Détails de toute nouvelle méthode analytique et résumé des données de validation.
4. Données de l'analyse par lots concernant deux lots de production pour tous les essais dans la nouvelle spécification.
5. Justification/évaluation des risques indiquant que le paramètre est non significatif.
6. Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.

B.IV.3. Changement de la méthode 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 méthode d'essai approuvée	1, 2	1, 2	IA
b) Autres changements apportés à une méthode d'essai (dont remplacement ou ajout)	1, 3	1, 2	IA
c) Suppression d'une méthode d'essai si une autre est déjà autorisée	4	1	IA

#### Conditions

1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et leurs résultats montrent que la méthode d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
2. La méthode d'analyse doit rester la même.
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. Une autre méthode d'essai est d'ores et déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette méthode n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA/IA(IN).

#### Documents à fournir

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 une description de la méthode d'analyse et un résumé des données de validation.
2. Résultats comparatifs de la validation ou, selon les besoins, 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 méthode d'essai.

### B.V. MODIFICATIONS APPORTÉES À 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**

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

**Documents à fournir**

1. Déclaration contenant les informations suivantes: le rapport d'évaluation et le certificat DPP s'appliquent pleinement 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 se réfère le médicament, 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 avec la législation de l'Union en vertu de l'annexe I de la directive 2001/83/CE a été délivré pour le dossier permanent de l'antigène vaccinant, actualisé ou modifié.

**Documents à fournir**

1. Déclaration contenant les informations suivantes: le rapport d'évaluation et le certificat DPAV s'appliquent pleinement 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 se réfère le médicament, même s'ils ne sont pas l'objet de la demande.

## B.V.b) Saisine

B.V.b.1. Mise à jour du dossier qualité à la suite d'une décision de la Commission suivant la procédure visée aux articles 30 ou 31 de la directive 2001/83/CE ou aux articles 34 ou 35 de la directive 2001/82/CE (procédure de saisine)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Le changement met à exécution les conclusions de la saisine (*)		1	IA <sub>IN</sub>
b) L'harmonisation du dossier qualité ne faisait pas partie de la saisine et l'actualisation vise à l'harmoniser			II

**Documents à fournir**

1. En annexe de la lettre d'accompagnement de la demande de modification: une référence à la décision de la Commission concernée.

(\*) Note: s'applique dans les cas où le ou les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent prendre des mesures pour permettre aux États membres de se conformer à la décision de la Commission dans les trente jours suivant sa notification, conformément à l'article 34, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE et à l'article 38, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE.

B.V.c) *Protocole de gestion des modifications*

B.V.c.1. Actualisation du dossier qualité en vue de mettre en œuvre les changements demandés par l'EMA/l'autorité nationale compétente, à la suite de l'évaluation d'un protocole 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 de gestion des modifications approuvé et doit donc être notifié immédiatement après sa mise en œuvre.

**Documents à fournir**

1. Référence au protocole de gestion des modifications approuvé.
2. Déclaration contenant les informations suivantes: le changement est en conformité avec le protocole de gestion des modifications approuvé 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 nécessaire pour les médicaments biologiques/immunologiques.
3. Résultats des études menées en conformité avec le protocole de gestion des modifications approuvé.
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 produits vétérinaires, selon le cas).
5. Copie des spécifications approuvées de la substance active ou du produit fini.

**C. MODIFICATIONS CONCERNANT LA SÉCURITÉ, L'EFFICACITÉ ET LA PHARMACOVIGILANCE**

## C.I. MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN ET VÉTÉRINAIRE

C.I.1. Changement du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage ou de la notice suivant une procédure conforme aux articles 30 ou 31 de la directive 2001/83/CE ou aux articles 34 ou 35 de la directive 2001/82/CE (procédure de saisine)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Le médicament s'inscrit dans le champ d'application défini de la saisine (*)		1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Le médicament ne s'inscrit pas dans le champ d'application défini de la saisine, mais le changement met en application les conclusions de la saisine et le titulaire de l'AMM ne soumet pas de nouvelles informations complémentaires		1, 2, 3	IB
c) Le médicament ne s'inscrit pas dans le champ d'application défini de la saisine, mais le changement met en application les conclusions de la saisine et le titulaire de l'AMM soumet de nouvelles informations complémentaires		1, 3	II

**Documents à fournir**

1. En annexe de la lettre d'accompagnement de la demande de modification: une référence à la décision de la Commission concernée et, 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 annexée à la décision de la Commission relative à la procédure de saisine pour le médicament de référence.
3. Informations «produit» révisées.

(<sup>o</sup>) Note: s'applique dans les cas où le ou les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent prendre des mesures pour permettre aux États membres de se conformer à la décision de la Commission dans les trente jours suivant sa notification, conformément à l'article 34, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE et à l'article 38, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE.

C.I.2. Changement du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage ou de la notice d'un médicament générique/hybride/biosimilaire à la suite d'une évaluation du même changement apporté au produit de référence	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements pour lesquels le titulaire de l'AMM ne soumet pas de nouvelles 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 (p. ex. comparabilité)			II

#### Documents à fournir

1. En annexe de 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. Mise en œuvre du ou des changements demandés par l'EMA/l'autorité nationale compétente à la suite de l'évaluation d'une mesure de restriction urgente pour raisons de sécurité, de l'étiquetage d'une classe, d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, d'un plan de gestion du risque, d'une mesure de suivi/d'une obligation spécifique, de données soumises en vertu des articles 45 et 46 du règlement (CE) n° 1901/2006 ou de modifications visant à refléter un RCP (résumé des caractéristiques du produit) de base établi par une autorité compétente	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Mise en œuvre du ou des changements de texte approuvés pour lesquels le titulaire de l'AMM ne soumet pas de nouvelles 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			II

#### Documents à fournir

1. En annexe de la lettre d'accompagnement de la demande de modification: demande de l'EMA/l'ANC accompagnée du rapport d'évaluation concerné, si disponible.
2. Informations «produit» révisées.

Note: il est rappelé aux titulaires de l'AMM que dès lors que de nouvelles informations susceptibles d'entraîner une modification de l'autorisation de mise sur le marché sont disponibles, elles devraient être soumises, dans les plus brefs délais, aux autorités compétentes à titre de modifications, sans en attendre l'évaluation par l'une des procédures susmentionnées.

C.I.4. Modifications liées à d'importants changements dans le résumé des caractéristiques du produit, dus notamment à 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
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 du statut légal approuvé du médicament de référence		1, 2	IB
b) Tous les autres changements du statut légal			II

**Documents à fournir**

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

*Note:* pour les produits 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 l'ajout ou la modification d'une indication thérapeutique s'inscrit dans le cadre de la mise en application des conclusions d'une procédure de saisine ou de modifications des informations «produit» d'un médicament générique/hybride/biosimilaire consécutives à l'évaluation du même changement 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 à fournir**

1. 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.
2. 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 de la première constituera, non pas une modification, mais un retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

C.I.8. 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 de l'AMM			II
b) qui a été évalué par l'autorité nationale compétente/l'EMA pour un autre produit du même titulaire de l'AMM (*)		1	IB

**Documents à fournir**

1. La nouvelle description détaillée du système de pharmacovigilance (DDSP).

(\*) *Note:* cette modification s'applique dans le 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.I.9. Changements apportés à un système de pharmacovigilance existant, comme décrit dans la DDSP	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Changement concernant la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) Changement des coordonnées de la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance	1	2	IA <sub>IN</sub>
c) Changement des modalités de suppléance de la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance	1	2	IA <sub>IN</sub>
d) Changement dans la base de données sur la sécurité (p. ex. introduction d'une nouvelle base de données sur la sécurité, y compris le transfert de la collecte de données sur la sécurité et/ou l'analyse et la déclaration vers le nouveau système)	1, 2, 3	2	IA <sub>IN</sub>
e) Changements dans les principaux arrangements contractuels avec d'autres personnes ou organisations qui jouent un rôle dans le respect des obligations en matière de pharmacovigilance et sont décrites dans la DDSP, notamment en cas de sous-traitance de la déclaration électronique des rapports de sécurité, des principales bases de données, de la détection des signaux ou de l'établissement de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)	1	2	IA <sub>IN</sub>

f) <b>Suppression de thèmes faisant l'objet d'une ou de plusieurs procédures écrites, décrivant les activités de pharmacovigilance</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
g) <b>Changement du site menant les activités de pharmacovigilance</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
h) <b>Autre(s) modification(s) de la DDSP n'ayant pas d'incidence sur le fonctionnement du système de pharmacovigilance (p. ex. changement du lieu principal de stockage/d'archivage, changements de nature administrative, actualisation des acronymes, changements dans la désignation des fonctions/procédures)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>IA</b>
i) <b>Modification(s) d'une DDSP à la suite de l'évaluation de la même DDSP en corrélation avec un autre médicament du même titulaire d'AMM</b>	<b>4</b>	<b>2, 3</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>

**Conditions**

1. Le système de pharmacovigilance proprement dit demeure inchangé.
2. Le système de base de données a été validé.
3. Le transfert de données provenant d'autres systèmes de base de données a été validé.
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 à fournir**

1. La dernière version de la DDSP comprenant: a) un CV synoptique de la nouvelle personne qualifiée en matière de pharmacovigilance, 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.
2. La dernière version de la DDSP et/ou la dernière version des addenda spécifiques aux produits, si nécessaire. Pour le point b), si les coordonnées de la personne qualifiée n'ont pas été initialement incluses dans la DDSP, la présentation d'une version révisée de la DDSP n'est pas nécessaire, seul un formulaire de demande/une notification doit être fourni(e).
3. Référence de la demande/procédure et du produit pour lequel le ou les changements ont été acceptés.

*Note concernant i):* 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'EMEA. 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.II. MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES — MODIFICATIONS SPÉCIFIQUES**

<b>C.II.1. Modifications concernant le changement ou 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>
a) <b>Suppression pour des motifs de sécurité</b>			<b>II</b>
b) <b>Suppression pour des motifs autres que de sécurité</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>Documents à fournir</b>			
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 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 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 concernant le 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>
<b>C.II.6. Changements apportés à l'étiquetage ou à la notice, qui ne sont pas liés au résumé des caractéristiques du produit</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			<b>IB</b>

Note: cette annexe ne concerne pas les changements apportés à l'étiquetage ou à la notice qui ne sont pas liés au résumé des caractéristiques du produit pour les médicaments à usage humain, compte tenu du fait que l'article 61, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE prévoit une procédure de notification spécifique pour ces changements. En revanche, pour les médicaments vétérinaires, la directive 2001/82/CE ne contient pas de disposition équivalente et, par conséquent, ces changements sont couverts par la modification.

#### D. DPP/DPAV

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

##### Conditions

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

##### Documents à fournir

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

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

##### Conditions

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

##### Documents à fournir

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

<b>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</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>

##### Documents à fournir

1. Un document comprenant les coordonnées (nom et adresse) de l'actuel titulaire du DPP (le cédant) et celles de la personne bénéficiant du transfert (le cessionnaire), ainsi que la date d'exécution proposée, signé par les deux entreprises.
2. Copie de la dernière page du certificat DPP «Certificat de conformité avec la législation de l'Union du dossier permanent du plasma (DPP) de l'EMEA».
3. Preuve d'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 en vue de remplir tous les engagements restants et en suspens (si tel est le cas), signée par le cessionnaire.

<b>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</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>

**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/centre de collecte, à condition que l'établissement de transfusion sanguine reste le même.

**Documents à fournir**

1. Déclaration signée selon laquelle le changement n'entraîne aucun changement du système de qualité au sein de l'établissement de transfusion sanguine.
2. Déclaration signée selon laquelle la liste des centres de collecte n'est l'objet d'aucun changement.
3. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP.

<b>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</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>

**Documents à fournir**

1. Données épidémiologiques concernant les marqueurs viraux relatives au centre de collecte de sang/plasma portant sur les trois dernières années. Pour les centres récemment ouverts ou lorsque les données ne sont pas encore disponibles, déclaration selon laquelle les données épidémiologiques seront fournies au moment de la ou des prochaines mises à jour annuelles.
2. Déclaration selon laquelle 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>
	<b>1, 2</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>

**Conditions**

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

**Documents à fournir**

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>
			<b>II</b>
<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>
		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>

**Documents à fournir**

1. Déclaration selon laquelle 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 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>
			<b>II</b>
<b>D.10. Remplacement ou ajout d'un ou de plusieurs nouveaux établissements ou centres de transfusion sanguine dans lesquels le plasma est stocké</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>

**Documents à fournir**

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

<b>D.11. Suppression d'un ou de plusieurs établissements ou centres de transfusion sanguine dans lesquels le plasma est stocké</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. La suppression ne doit pas être liée à une question de bonnes pratiques de fabrication.			
<b>Documents à fournir</b>			
1. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP.			
<b>D.12. Remplacement ou ajout d'une organisation intervenant dans le transport de plasma</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
		<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Documents à fournir</b>			
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.			
<b>D.13. Suppression d'une organisation intervenant dans le transport de plasma</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. La suppression ne doit pas être liée à des questions de bonnes pratiques de fabrication.			
<b>Documents à fournir</b>			
1. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP.			
<b>D.14. Ajout d'un kit de contrôle muni du marquage «CE» pour contrôler les dons individuels en tant que nouveau kit ou en remplacement d'un kit existant</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. Le nouveau kit de contrôle est muni du marquage «CE».			
<b>Documents à fournir</b>			
1. Liste des sites où le kit de contrôle est utilisé.			
2. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris des informations actualisées sur les contrôles, comme demandé dans les lignes directrices sur les données scientifiques requises pour un DPP.			
<b>D.15. Ajout d'un kit de contrôle non muni du marquage «CE» pour contrôler les dons individuels en tant que nouveau kit ou en remplacement d'un kit existant</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) <b>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</b>			<b>II</b>
b) <b>Le nouveau kit de contrôle a été approuvé dans le DPP pour un autre ou plusieurs autres centres de collecte en vue du contrôle des dons de sang</b>		<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Documents à fournir</b>			
1. Liste des centres où le kit de contrôle est actuellement utilisé et liste de ceux où il le sera.			
2. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris des informations actualisées sur les contrôles, comme demandé dans les lignes directrices sur les données scientifiques requises pour un DPP.			
<b>D.16. Changement du kit/de la méthode utilisé(e) pour contrôler les mélanges (test anticorps ou antigène ou NAT)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			<b>II</b>
<b>D.17. Introduction ou extension de la procédure de rétention</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. La procédure de rétention est une procédure plus rigoureuse (par exemple, libération uniquement après un nouveau contrôle des donneurs).			

<b>Documents à fournir</b>			
1. Sections concernées actualisées du dossier DPP, y compris la justification de l'introduction ou de l'extension de la période de rétention, les sites sur lesquels le retrait a lieu et, pour toute modification de la procédure, un arbre de décision comprenant les nouvelles conditions.			
<b>D.18. Suppression de la période de rétention ou réduction de sa durée</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
		<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Documents à fournir</b>			
1. Sections concernées actualisées du dossier DPP.			
<b>D.19. Remplacement ou ajout de conteneurs à sang (poches, bouteilles, etc.)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) <b>Les nouveaux conteneurs à sang sont munis du marquage «CE»</b>	<b>1, 2</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
b) <b>Les nouveaux conteneurs à sang ne sont pas munis du marquage «CE»</b>			<b>II</b>
<b>Conditions</b>			
1. Le conteneur est muni du marquage «CE».			
2. Les critères de qualité du sang dans le conteneur demeurent inchangés.			
<b>Documents à fournir</b>			
1. 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.			
<b>D.20. Changement concernant le stockage/le transport</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
a) <b>Conditions de stockage et/ou de transport</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
b) <b>Temps de stockage maximal pour le plasma</b>	<b>1, 2</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
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.			
<b>Documents à fournir</b>			
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 (si nécessaire).			
<b>D.21. Introduction d'un essai pour les marqueurs viraux lorsque cette introduction aura une incidence significative sur l'évaluation des risques viraux</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			<b>II</b>
<b>D.22. Modification de la préparation des mélanges de plasma (méthode de fabrication, taille du mélange, stockage des échantillons de mélanges de plasma, etc.)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
		<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Documents à fournir</b>			
1. Sections concernées actualisées du dossier DPP.			
<b>D.23. Modification des mesures qui seraient prises s'il s'avérait a posteriori qu'un ou plusieurs dons auraient dû être exclus du traitement (procédure «rétrospective»)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documents à fournir</b>	<b>Type de procédure</b>
			<b>II</b>