RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2021/17 DE LA COMMISSION

du 8 janvier 2021

établissant une liste des modifications qui ne requièrent pas d'évaluation, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

Vu le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ([1]), et notamment son article 60, paragraphe 1,

considérant ce qui suit:

(1) En application du règlement (UE) 2019/6, la Commission est tenue d'établir une liste des modifications des termes des autorisations de mise sur le marché, ou «modifications», qui ne requièrent pas d'évaluation pour être appliquées. Ce faisant, la Commission doit tenir compte des critères énumérés à l'article 60, paragraphe 2, dudit règlement.

(2) Le 30 août 2019, l'Agence européenne des médicaments, instituée par le règlement (CE) n° 726/2004, a fourni à la Commission un avis sur une liste de modifications ne nécessitant pas d'évaluation, sur la base du cadre actuel. Elle a classé la plupart des modifications mineures comme n'ayant aucune incidence sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité des médicaments vétérinaires. La Commission a tenu compte de l'avis, des critères énumérés à l'article 60, paragraphe 2, ainsi que de toutes les conditions nécessaires et de la plupart des exigences actuelles en matière de documentation, de manière à garantir que les modifications ne nécessitant pas d'évaluation ne présentent pas de risque pour la santé publique, la santé animale ou l'environnement.

(3) Pour que certaines modifications puissent être classées comme ne requérant pas d'évaluation, différentes exigences doivent être remplies. Il est donc nécessaire d'énumérer ces exigences, y compris les conditions à remplir et la documentation à fournir par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, afin que le dossier relatif au médicament soit à jour. Le rejet ou l'approbation de la modification dépendra du respect de ces exigences.

(4) En ce qui concerne les modifications enregistrées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans la base de données de l'Union sur les médicaments vétérinaires, l'autorité compétente de l'État membre ou la Commission, selon le cas, devrait enregistrer l'information indiquant l'approbation ou le rejet tacites de la modification dans le délai administratif applicable.

(5) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments vétérinaires,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

Les modifications énumérées en annexe qui satisfont aux exigences applicables énoncées ne requièrent pas d'évaluation.

([1]) JO L 4 du 7.1.2019, p. 43.

Article 2

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il est applicable à partir du 28 janvier 2022.

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

Fait à Bruxelles, le 8 janvier 2021.

Par la Commission
La présidente
Ursula VON DER LEYEN

ANNEXE

Modifications ne requérant pas d'évaluation

	Modification	**Exigences** Les exigences indiquées sur la ligne correspondant à une rubrique principale sont valables pour chacune des sous-rubriques de celle-ci. Toute exigence supplémentaire précisée dans une sous-rubrique doit être lue conjointement avec les exigences indiquées dans la rubrique principale.	
Numéro		Conditions	Documents à fournir
A	**Changements administratifs**		
1	Changement du nom, de l'adresse ou des coordonnées:		
a)	— du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rester la même entité juridique.	
b)	— d'un fabricant ou d'un fournisseur de la substance active, des matières premières, des réactifs ou des substances intermédiaires utilisés dans la fabrication de la substance active, ou d'un centre de contrôle de la qualité (si précisé dans le dossier) lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne	Le site de fabrication ou le centre de contrôle de la qualité et toutes les opérations de fabrication doivent rester les mêmes. Le fabricant ou le fournisseur doivent déjà être inscrits dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles.	
c)	— d'un titulaire du dossier permanent de la substance active (DPSA)	Le site de fabrication et toutes les opérations de fabrication doivent rester les mêmes. Le titulaire du DPSA doit déjà être inscrit dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles.	«Lettre d'accès» actualisée au dossier permanent de la substance active.
d)	— d'un fabricant d'excipient (si précisé dans le dossier)	Le site de fabrication et toutes les opérations de fabrication doivent rester les mêmes. Le fabricant doit déjà être inscrit dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles.	
e)	— d'un fabricant ou d'un importateur du produit fini (y compris les sites de libération des lots et les centres de contrôle de la qualité)	Le site de fabrication et toutes les opérations de fabrication doivent rester les mêmes. Le fabricant ou l'importateur doivent déjà être inscrits dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles.	

2	Changement dans le nom (inventé) du médicament vétérinaire	L'examen d'acceptabilité du nouveau nom par l'Agence ou par l'autorité compétente nationale, selon le cas, est terminé et positif.	
3	Changement dans la dénomination de la substance active ou d'un excipient	La substance doit rester la même. Pour les médicaments vétérinaires destinés à des espèces productrices d'aliments, l'entrée relative à la substance dans le règlement (CE) nº 470/2009 doit avoir été modifiée avant la mise en œuvre de ce changement.	
4	Changement du code ATCvet	La modification ne peut être introduite qu'à la suite d'un changement dans l'index du code ATCvet.	
B	**Changements apportés à la partie du dossier concernant la qualité**		
1	Changement dans le nom, l'adresse ou les coordonnées du fournisseur d'un élément du conditionnement ou du fournisseur d'un dispositif du produit fini (lorsqu'il est mentionné dans le dossier)	Le fournisseur doit déjà être inscrit dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles. Le site de fabrication doit rester le même.	
2	Changement dans la nomenclature ([1]) du matériau pour le conditionnement primaire du produit fini	Le changement ne peut être apporté qu'à la suite d'une modification de la dénomination du récipient dans la base de données des termes standard sur le site web de la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM).	
3	Suppression:		Modification de la ou des sections concernées du dossier.
a)	— d'un site de fabrication d'une substance active, d'une substance intermédiaire ou d'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 d'une matière première pour une substance active, un réactif ou un excipient (si mentionné dans le dossier)	La suppression n'est pas due à des lacunes critiques liées à la fabrication. Il reste au moins un site ou fabricant, autorisé précédemment, qui remplit la même fonction que celui ou ceux concernés par la suppression. Il reste au moins un site ou fabricant responsable de la libération des lots dans l'Union européenne ou l'Espace économique européen.	
b)	— d'un procédé de fabrication de la substance active ou du produit fini, y compris une substance intermédiaire utilisée dans la fabrication du produit fini lorsqu'un autre procédé est déjà approuvé	Le produit fini, la substance active, les substances intermédiaires ou les matières utilisées dans le processus de fabrication du produit fini respectent toujours les spécifications approuvées. La suppression n'est pas due à des lacunes critiques liées à la fabrication.	

c)	— d'un essai non significatif en cours de fabrication lors de la production de la substance active (par exemple, suppression d'un essai en cours de fabrication obsolète)	Le changement n'est pas associé à un engagement ou à un événement imprévu survenu au cours de la fabrication. Le changement ne peut concerner un essai critique en cours de fabrication et n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques de la substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active.	Tableau comparatif des anciens et nouveaux essais en cours de fabrication.
d)	— d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète): — d'une substance active, — d'une matière première, — d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active	Le changement n'est pas associé à un engagement ou à un événement imprévu survenu au cours de la fabrication. Le changement ne peut concerner un paramètre de spécification critique et n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques de la substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active.	Tableau comparatif des anciennes et nouvelles spécifications.
e)	— d'une procédure d'essai — portant sur la substance active ou une matière première, un réactif ou une substance intermédiaire de la substance active, — portant sur le conditionnement primaire de la substance active, — portant sur un excipient ou le produit fini, — portant sur le conditionnement primaire du produit fini	Une autre procédure d'essai doit déjà être autorisée par l'autorité compétente nationale ou par l'Agence et cette procédure d'essai ne doit pas avoir été ajoutée par une procédure de modification au titre de l'article 61 du règlement (UE) 2019/6.	
f)	— d'un des conteneurs de vrac ou récipients finals autorisés (y compris le conditionnement d'une substance active) ou d'un conditionnement primaire du produit fini qui n'entraîne pas la suppression complète d'un dosage ou d'une forme pharmaceutique	Le cas échéant, les présentations restantes du médicament doivent être adéquates eu égard aux instructions de dosage et à la durée de traitement indiquées dans le résumé des caractéristiques du produit.	
g)	— d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple suppression d'un paramètre obsolète) dans les paramètres de spécification ou les limites du conditionnement primaire de la substance active ou du produit fini	Le changement ne peut être associé à un engagement ou à un événement imprévu survenu au cours de la fabrication des matériaux du conditionnement primaire ou au cours du stockage de la substance active ou du produit fini. Le changement ne doit pas concerner un paramètre critique et n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité ou la qualité du conditionnement primaire.	Tableau comparatif des anciennes et nouvelles spécifications.

h)	— d'un protocole de gestion des modifications approuvé relatif à la substance active ou au produit fini	Le changement ne doit pas être la conséquence d'un événement imprévu ni d'un résultat non couvert par les spécifications au cours de la mise en œuvre de la ou des modifications décrites dans le protocole.	
i)	— d'un ou de plusieurs composants du système d'aromatisation ou de coloration	Le changement ne peut concerner un médicament biologique ou immunologique. Le changement n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, le dosage, la qualité, la pureté, la teneur, l'innocuité ou l'efficacité du produit fini.	
j)	— d'un récipient à solvant/diluant contenu dans l'emballage	La forme pharmaceutique doit rester inchangée. Il doit exister d'autres méthodes pour obtenir le solvant ou le diluant nécessaire pour une utilisation sûre et efficace du médicament.	
k)	— d'un essai non significatif en cours de fabrication (par exemple, suppression d'un essai obsolète) lors de la fabrication du produit fini	Le changement ne doit pas être associé à un engagement ou à un événement imprévu survenu au cours de la fabrication. Le changement ne doit pas concerner un paramètre critique et n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques du produit fini ou de la matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication du produit fini.	Tableau comparatif des anciens et nouveaux essais et limites en cours de fabrication.
l)	— de détails relatifs à la fréquence des essais effectués par le fabricant du produit fini sur un excipient ou une substance active ou sur les matériaux du conditionnement primaire d'une substance active ou du produit fini, si mentionné dans le dossier		
m)	— d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète) dans les paramètres de spécification ou les limites d'un excipient	Le changement ne doit pas être associé à un engagement ou à un événement imprévu survenu au cours de la fabrication. Le changement ne doit pas concerner un paramètre critique et n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques de l'excipient.	Tableau comparatif des anciens et nouveaux paramètres ou limites de spécification.
n)	— d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète tel que l'odeur, le goût ou l'essai d'identification d'une matière colorante ou aromatisante) dans les paramètres ou limites de spécification du produit fini	Le changement ne doit pas être associé à un engagement ou à un événement imprévu survenu au cours de la fabrication. Le changement ne doit pas concerner un paramètre critique et n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, le dosage, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques du produit fini.	Tableau comparatif des anciens et nouveaux paramètres ou limites de spécification.

o)	— d'un doseur ou d'un dispositif d'administration	Le changement ne peut avoir d'incidence sur l'administration, l'utilisation ou l'innocuité du produit fini.	
p)	— d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète) d'un doseur ou d'un dispositif d'administration	Le changement ne doit pas être associé à un engagement ou à un événement imprévu survenu au cours de la fabrication. Le changement ne doit pas concerner un paramètre critique et n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité ou la qualité du doseur ou du dispositif d'administration.	Tableau comparatif des anciennes et nouvelles spécifications.
q)	— d'une procédure d'essai d'un doseur ou d'un dispositif d'administration	Une autre procédure d'essai doit déjà être autorisée par l'autorité compétente nationale ou par l'Agence.	
r)	— d'une ou de plusieurs tailles d'emballage du produit fini	Les tailles d'emballage restantes doivent correspondre à la posologie et à la durée de traitement telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.	
s)	— d'un fournisseur d'éléments du conditionnement ou d'un fournisseur de dispositifs (si mentionné dans le dossier)	Le changement ne peut inclure la suppression d'un ou de plusieurs éléments de conditionnement ou dispositifs.	
t)	— d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne — pour une substance active, — pour une matière première, un réactif ou une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active, — pour un excipient	Il doit rester au moins un fabricant de la même substance dans le dossier.	
u)	— d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne concernant l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) — pour une substance active, — pour une matière première, un réactif ou une substance intermédiaire de la substance active, — pour un excipient	Il doit rester au moins un fabricant de la même substance dans le dossier.	
v)	— d'une forme pharmaceutique ou d'un teneur [2]	La ou les formes ou teneurs restantes doivent être appropriées pour assurer un dosage précis du médicament et la durée du traitement sans nécessiter l'utilisation de plusieurs présentations (par ex. plusieurs pipettes ou comprimés) ou de doses fractionnées non autorisées (par ex. des demi-comprimés qui ne sont pas encore approuvés).	
4	Changements apportés au processus de production ou au stockage de la substance active lorsque aucun certificat de conformité à la pharmacopée européenne ne figure dans le dossier approuvé de la substance active (y compris ses matières premières, ses réactifs ou ses substances intermédiaires)	Pour les matières premières et les réactifs, les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication et les méthodes d'analyse de toutes les matières) doivent être identiques à celles déjà approuvées. Pour la ou les substances intermédiaires et substances actives, les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication et les méthodes d'analyse de toutes les matières), la méthode de préparation (y compris la taille des lots) et la voie de synthèse détaillée doivent être identiques à celles déjà approuvées.	

a)	— changement de fabricant de la substance active (y compris des centres de contrôle de la qualité correspondants)	Le changement ne peut concerner une substance active stérile ou une substance biologique et immunologique. Le changement ne peut concerner une substance végétale ou une préparation végétale dans un médicament à base de plantes. Le nouveau fabricant doit faire partie du même groupe pharmaceutique que le fabricant actuellement approuvé et doit déjà être inscrit dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles. Le changement n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques de la substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active.	La modification de la ou des sections concernées du dossier est à fournir, selon le cas, pour: — les données relatives à l'EST, — les données relatives au lot, — la déclaration de la personne qualifiée, et — la confirmation de la conformité avec les bonnes pratiques de fabrication.
b)	— changements apportés aux modalités des essais de contrôle de la qualité d'une substance active: remplacement ou ajout d'un centre où ont lieu les contrôles des lots ou les essais relatifs à la substance active	Le changement ne peut concerner une substance active stérile ou une substance biologique ou immunologique. Le nouveau fabricant ou le nouveau centre doivent déjà être inscrits dans le système informatique de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles. Le transfert des méthodes de l'ancien site vers le nouveau doit avoir été effectué avec succès.	
c)	— introduction d'un nouveau site de micronisation pour le fabricant de la substance active (y compris les centres de contrôle de la qualité correspondants)	Le changement ne peut concerner une substance active stérile ou une substance biologique ou immunologique. Le nouveau fabricant ou le nouveau site doivent déjà être inscrits dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles. Le changement ne doit pas entraîner d'altération des propriétés physico-chimiques. La spécification de la dimension des particules de la substance active et la méthode d'analyse correspondante doivent rester inchangées.	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour la déclaration de la personne qualifiée et les données comparatives relatives aux lots pour l'ancien et le nouveau site, le cas échéant.
d)	— Nouveau site de stockage de la banque de cellules primaires ou des banques de cellules de travail pour le fabricant d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active ou pour le fabricant de la substance active elle-même	Aucun changement ne peut être apporté aux conditions de stockage, à la durée de conservation ni aux spécifications. Le nouveau fabricant ou le nouveau site doivent déjà être inscrits dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles.	

5	Réduction de la période de recontrôle ou de stockage lorsque le dossier approuvé ne contient pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne couvrant la période de recontrôle	Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ni la conséquence de préoccupations relatives à la stabilité.	Modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris les spécifications et la confirmation de la stabilité, le cas échéant.
6	Adoption de conditions de stockage plus restrictives:	Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ni la conséquence de préoccupations relatives à la stabilité.	Modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris les spécifications et la confirmation de la stabilité, le cas échéant.
a)	— au niveau de la norme de référence (si mentionnée dans le dossier)		
b)	— au niveau de la substance active		
7	Changement apporté au protocole de stabilité approuvé d'une substance active (y compris une matière première, un réactif ou une substance intermédiaire)	Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ni la conséquence de préoccupations relatives à la stabilité. Le changement n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, le dosage, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques de la substance active.	Modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris les résultats des études de stabilité en temps réel pertinentes.
8	Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole de gestion des modifications (CMP) approuvé pour la substance active	Le changement doit être conforme au CMP approuvé et les résultats des études réalisées doivent indiquer que les critères d'acceptation prédéfinis dans le protocole sont remplis. La mise en œuvre du changement ne doit pas nécessiter d'informations complémentaires à l'appui du CMP.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
9	Changement de la taille du lot (y compris de la classe de tailles du lot) de la substance active ou de la substance intermédiaire utilisée dans le procédé de fabrication de la substance active	Le changement ne doit pas concerner une substance active stérile ou une substance biologique ou immunologique. Le changement ne doit pas altérer la reproductibilité du procédé. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ni la conséquence de préoccupations relatives à la stabilité. Les changements pouvant être apportés aux méthodes de fabrication sont uniquement ceux qui sont rendus nécessaires par le passage à une échelle supérieure ou inférieure, par exemple l'utilisation d'équipements de taille différente. Les lots testés doivent avoir la taille de lot proposée.	Modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris les données relatives aux lots, selon le cas.
a)	— jusqu'à 10 fois supérieure à la taille du lot initialement approuvée	La substance active et l'ensemble des substances intermédiaires, réactifs, catalyseurs ou solvants doivent rester conformes aux spécifications approuvées.	

b)	— jusqu'à 10 fois inférieure		
c)	— plus de 10 fois supérieure à la taille du lot initialement approuvée	Les substances intermédiaires, réactifs, catalyseurs ou solvants utilisés dans le procédé doivent rester identiques. La substance active et l'ensemble des substances intermédiaires, réactifs, catalyseurs ou solvants doivent rester conformes aux spécifications approuvées. Le changement ne doit pas entraîner d'altération du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif, de la teneur ni des propriétés physico-chimiques de la substance active. Le changement ne peut porter sur la partie à accès restreint d'un DPSA.	
10	Changement apporté aux essais en cours de fabrication ou changement dans les limites appliquées durant la fabrication de la substance active	Le changement ne doit pas être la conséquence d'un engagement pris lors d'évaluations précédentes de revoir les limites de spécification. Le changement ne doit pas résulter d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple, une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour la nouvelle méthode d'essai, la validation et les données relatives aux lots, selon le cas. Tableau comparatif des anciens et nouveaux essais et limites en cours de fabrication.
a)	— resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	Le changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.	
b)	— ajout d'un nouvel essai et de nouvelles limites en cours de fabrication	La nouvelle méthode d'essai ne doit pas se fonder sur une technique non standard inédite ou sur une technique standard utilisée de manière inédite. La nouvelle méthode d'essai ne peut être une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique, sauf si cette méthode est une méthode microbiologique standard figurant dans la pharmacopée.	
11	Changement des paramètres ou limites de spécification d'une substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire, d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active ou du conditionnement primaire de la substance active	Le changement ne doit pas résulter d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple, une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés). Le changement ne doit pas être la conséquence d'un engagement de revoir les limites de spécification pris lors d'évaluations précédentes [par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification au titre de l'article 62 du règlement (UE) 2019/6], à moins qu'il n'ait été précédemment évalué et accepté dans le cadre d'une mesure de suivi lors d'une procédure antérieure au titre du règlement (UE) 2019/6.	Modification de la ou des sections concernées du dossier. Tableau comparatif des anciens et nouveaux paramètres et limites de spécification.

a)	— resserrement des limites de spécification pour les médicaments vétérinaires soumis à la procédure de libération des lots par une autorité de contrôle officielle	La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs. Le changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées.	
b)	— resserrement des limites de spécification d'une substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active	La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs. Le changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées.	
c)	— resserrement des limites de spécification du conditionnement primaire de la substance active	La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.	
d)	— ajout d'un nouveau paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante	La nouvelle méthode d'essai ne doit pas se fonder sur une technique non standard inédite ou sur une technique standard utilisée de manière inédite. La nouvelle méthode d'essai ne peut être une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique, sauf si cette méthode est une méthode microbiologique standard figurant dans la pharmacopée. La modification ne doit pas concerner une impureté génotoxique.	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour la nouvelle méthode et la validation ainsi que pour les données relatives aux lots, selon le cas.
12	Changements mineurs:		
a)	— apportés à une procédure d'essai approuvée — pour une substance active, — pour le produit fini, — pour le conditionnement primaire de la substance active ou du produit fini, — pour un doseur ou un dispositif d'administration	La méthode d'essai ne peut être une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique Des études de validation appropriées doivent avoir été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrer que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne. Les limites de la teneur totale en impuretés ne sont pas modifiées; aucune nouvelle impureté non qualifiée ne doit être détectée. La méthode d'analyse doit rester la même (p. ex. changement dans la longueur d'une colonne ou dans la température, mais pas dans le type de colonne ni dans la méthode).	Modification de la ou des sections concernées du dossier et données de validation comparatives, le cas échéant.

b)	— apportés à une procédure d'essai approuvée — pour une matière première, un réactif ou une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active, — pour un excipient	La méthode d'essai ne peut être une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique Des études de validation appropriées doivent avoir été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrer que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne Les limites de la teneur totale en impuretés ne sont pas modifiées; aucune nouvelle impureté non qualifiée ne doit être détectée. La méthode d'analyse doit rester la même (p. ex. changement dans la longueur d'une colonne ou dans la température, mais pas dans le type de colonne ni dans la méthode).	Modification de la ou des sections concernées du dossier et données comparatives, le cas échéant.
c)	— apportés à une procédure d'essai approuvée concernant un essai en cours de fabrication — pour une substance active, — pour le produit fini	La méthode d'essai ne peut être une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique Des études de validation appropriées doivent avoir été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrer que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne. Les limites de la teneur totale en impuretés ne sont pas modifiées; aucune nouvelle impureté non qualifiée ne doit être détectée. La méthode d'analyse doit rester la même (p. ex. changement dans la longueur d'une colonne ou dans la température, mais pas dans le type de colonne ni dans la méthode).	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
d)	— dans le procédé de fabrication d'une substance active	Le changement ne peut concerner une substance active biologique ou immunologique. Pour une substance médicinale végétale, le changement ne doit pas concerner l'origine géographique, la voie de fabrication ou la production. Le changement peut uniquement concerner une forme pharmaceutique orale solide à libération immédiate ou une solution buvable et ne doit pas entraîner d'altération du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif ni des propriétés physico-chimiques.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.

		La substance active et l'ensemble des substances intermédiaires, réactifs, catalyseurs ou solvants doivent rester conformes aux spécifications approuvées. Le changement ne doit pas porter sur la partie à accès restreint d'un DPSA. Les étapes de fabrication restent les mêmes.	
e)	— dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée (si le dossier en contient une description) ou d'un nouvel excipient	Les excipients et l'ensemble des substances intermédiaires, réactifs, catalyseurs, solvants ou contrôles en cours de fabrication doivent rester conformes aux spécifications approuvées (par exemple, le profil d'impuretés qualitatif et quantitatif). Les adjuvants et conservateurs sont exclus du champ d'application de la présente entrée. Les voies de synthèse et spécifications doivent rester identiques et il ne doit pas y avoir de changement des propriétés physico-chimiques.	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour les données relatives aux lots, les données comparatives et la spécification, le cas échéant.
f)	— apportés à la plage de limites appliquées en cours de fabrication pour le produit fini	Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ni la conséquence de préoccupations relatives à la stabilité. Le changement doit concerner un essai en cours de fabrication qui fait également partie de la spécification du produit fini à la libération, et la nouvelle plage de limites appliquées en cours de fabrication doit se situer dans la limite approuvée pour la libération.	Modification de la ou des sections concernées du dossier. Tableau comparatif des anciennes et nouvelles limites appliquées en cours de fabrication.
g)	— apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications de la substance active, ne modifiant pas la stratégie définie dans le protocole	Les substances intermédiaires, réactifs, catalyseurs ou solvants utilisés dans le procédé restent identiques. La substance active et l'ensemble des substances intermédiaires, réactifs, catalyseurs ou solvants doivent rester conformes aux spécifications approuvées. Il ne peut y avoir d'altération du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif ni des propriétés physico-chimiques. Le changement ne doit pas porter sur la partie à accès restreint d'un DPSA. Les changements doivent rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. Dans le cas des produits biologiques, ce changement n'est possible que si la comparabilité n'est pas requise. Les changements dans l'origine géographique, la voie de fabrication ou la production d'une substance végétale ou d'une préparation végétale d'un médicament à base de plantes sont exclus.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.

13	Changements apportés à une procédure d'essai (y compris remplacement et ajout) pour un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active ou pour le conditionnement primaire de la substance active:	La nouvelle méthode d'essai ne peut se fonder sur une technique non standard inédite ou sur une technique standard utilisée de manière inédite.	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour les données de validation comparatives, le cas échéant.
a)	— pour un réactif sans effet significatif sur la qualité globale de la substance active	La substance active ne doit pas être une substance biologique ou immunologique. Les limites de la teneur totale en impuretés ne doivent pas être modifiées; aucune nouvelle impureté non qualifiée ne doit être détectée. La méthode d'analyse doit rester la même (p. ex. changement dans la longueur d'une colonne ou dans la température, mais pas dans le type de colonne ni dans la méthode). Des études de validation appropriées, réalisées conformément aux lignes directrices applicables, doivent montrer que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.	
b)	— pour le conditionnement primaire de la substance active	La substance active ne doit pas être une substance biologique ou immunologique. Lorsque le changement concerne le remplacement d'une méthode, il ne doit pas être la conséquence d'un engagement de revoir les limites de spécification pris lors d'évaluations précédentes [par exemple, au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification au titre de l'article 62 du règlement (UE) 2019/6], à moins qu'il n'ait été précédemment évalué et accepté dans le cadre d'une mesure de suivi lors d'une procédure antérieure au titre du règlement (UE) 2019/6.	Document indiquant les résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, les résultats d'une analyse comparative montrant que l'ancien essai et le nouveau sont équivalents.
14	Changement dans la composition qualitative ou quantitative du conditionnement primaire de la substance active	Les formulations stériles ou liquides ou les substances actives biologiques ou immunologiques sont exclues. Les nouveaux matériaux du conditionnement doivent être au moins équivalents aux matériaux approuvés du point de vue de leurs propriétés pertinentes, et aucune interaction ne peut avoir lieu entre le contenu et les matériaux du conditionnement. Les études de stabilité doivent avoir débuté conformément au protocole de stabilité approuvé en vigueur et dans les conditions définies par la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH); les paramètres de stabilité pertinents doivent avoir été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle industrielle, et le demandeur doit disposer de données	Modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris la confirmation de la stabilité. Si le nouveau conditionnement est plus résistant que le conditionnement précédent, les études qui ont seulement commencé doivent être menées à terme et les données, fournies aux autorités compétentes immédiatement après.

		de stabilité satisfaisantes portant sur une période d'au moins trois mois. Le profil de stabilité doit être analogue à la situation actuellement enregistrée. Toutefois, si le nouveau conditionnement est plus résistant que le conditionnement existant, il n'est pas nécessaire que les données de stabilité sur trois mois soient déjà disponibles.	
15	Ajout ou changement d'un conditionnement calendrier pour une taille d'emballage déjà enregistrée dans le dossier	Les matériaux du conditionnement primaire doivent rester les mêmes.	
16	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 du produit fini.	Le changement ne doit pas avoir d'incidence sur l'administration, l'utilisation ou l'innocuité du produit fini. Les spécifications relatives à la libération et à la durée de conservation du produit fini restent inchangées, sauf en ce qui concerne l'apparence. L'encre doit être conforme aux dispositions applicables de la législation pharmaceutique. Le changement ne peut concerner des comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
17	Changement dans la forme ou les dimensions de la forme pharmaceutique pour les comprimés à libération immédiate, gélules, suppositoires ou ovules	Le profil de dissolution du produit doit rester inchangé. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit doit être comparable à l'ancien. Les spécifications relatives à la libération et à la durée de conservation du produit doivent rester inchangées. La composition qualitative ou quantitative ainsi que la masse moyenne doivent rester inchangées. Le changement ne peut concerner des comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
18	Changement(s) dans la composition (excipients) d'un produit fini non stérile	Le changement ne doit pas concerner un médicament biologique ou immunologique. Le changement n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, le dosage, la qualité, la pureté, la teneur, les caractéristiques physiques, l'innocuité ou l'efficacité du produit fini. Les études de stabilité doivent avoir débuté conformément au protocole de stabilité approuvé en vigueur et dans les conditions définies par la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH); les	Modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris la confirmation de la stabilité.

		paramètres de stabilité pertinents doivent avoir été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle industrielle, et le demandeur doit disposer de données de stabilité satisfaisantes portant sur une période d'au moins trois mois. Le profil de stabilité doit être analogue à la situation actuellement enregistrée.	
a)	— augmentation ou réduction d'un ou de plusieurs composants du système d'aromatisation ou de coloration	Le ou les changements quantitatifs ne doivent pas excéder 10 % à la hausse ou à la baisse de la concentration existante du composant. Il ne doit pas y avoir de changement dans les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (par exemple, le temps de désagrégation ou le profil de dissolution). La spécification du produit fini peut uniquement avoir été actualisée en ce qui concerne l'apparence, l'odeur ou le goût et, le cas échéant, la suppression d'un test d'identification. Pour les médicaments vétérinaires administrés par voie orale, le changement ne doit avoir aucune incidence négative sur l'absorption par l'espèce animale cible.	
b)	— tout ajustement mineur de la composition quantitative du produit fini en ce qui concerne les excipients	Le ou les changements quantitatifs ne doivent pas excéder 10 % à la hausse ou à la baisse de la concentration existante du composant. Le changement ne doit pas avoir d'incidence sur les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (par exemple le temps de désagrégation ou le profil de dissolution). Pour les formes pharmaceutiques solides, le profil de dissolution du produit modifié doit être déterminé sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote et être comparable à celui de l'ancien produit. Aucune différence significative concernant la comparabilité ne doit être constatée. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du produit modifié doit être comparable à l'ancien. Le changement ne doit pas être la conséquence de problèmes de stabilité ni entraîner de risques potentiels pour la sécurité, par exemple en ce qui concerne la différenciation entre les dosages.	Modification de la ou des sections concernées du dossier. Soit un certificat de conformité à la pharmacopée européenne pour tout nouveau composant d'origine animale présentant un risque d'EST, soit, le cas échéant, des documents prouvant que la source spécifique de la matière à risque du point de vue des EST a été évaluée précédemment par l'autorité compétente et satisfait aux dispositions de l'actuelle «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire». Les informations suivantes doivent être incluses pour toute matière de ce type: le nom du fabricant, l'espèce et les tissus dont la matière est dérivée, le pays d'origine des animaux sources et l'utilisation de la matière.

c)	— ajout ou remplacement d'un ou de plusieurs composants du système d'aromatisation ou de coloration	Le changement ne doit pas avoir d'incidence sur les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (par exemple le temps de désagrégation ou le profil de dissolution). Pour les médicaments vétérinaires destinés à des espèces productrices d'aliments, l'entrée relative à la substance dans le règlement (CE) nº 470/2009 doit avoir été modifiée avant la mise en œuvre de ce changement. Pour les formes pharmaceutiques orales solides, le profil de dissolution du produit modifié doit être déterminé sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote et être comparable à celui de l'ancien produit. Aucune différence significative concernant la comparabilité ne doit être constatée. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du produit modifié doit être comparable à l'ancien. Le changement ne doit pas être la conséquence de problèmes de stabilité ni entraîner de risques potentiels pour la sécurité (par exemple différenciation entre les dosages).	Modification de la ou des sections concernées du dossier. Soit un certificat de conformité à la pharmacopée européenne pour tout nouveau composant d'origine animale présentant un risque d'EST, soit, le cas échéant, des documents prouvant que la source spécifique de la matière à risque du point de vue des EST a été évaluée précédemment par l'autorité compétente et satisfait aux dispositions de l'actuelle «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire». Les informations suivantes doivent être incluses pour toute matière de ce type: le nom du fabricant, l'espèce et les tissus dont la matière est dérivée, le pays d'origine des animaux sources et l'utilisation de la matière.
19	Changement dans la masse de l'enrobage des formes pharmaceutiques orales ou dans la masse des gélules vides pour une forme pharmaceutique orale solide	Le changement ne doit pas être la conséquence de problèmes de stabilité ni entraîner de risques potentiels pour la sécurité (par exemple différenciation entre les dosages). Pour les médicaments vétérinaires administrés par voie orale, l'enrobage ne doit pas constituer un facteur critique pour le mécanisme de libération et le changement ne doit pas avoir d'incidence sur l'absorption par l'espèce animale cible. Les spécifications du produit fini peuvent uniquement être actualisées en ce qui concerne la masse et les dimensions, le cas échéant. Le profil de dissolution du produit modifié doit être déterminé sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote et être comparable à celui de l'ancien produit. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du produit modifié doit être comparable à l'ancien.	Modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris la confirmation de la stabilité.

		Les études de stabilité correspondantes doivent avoir débuté dans les conditions définies par la VICH, les paramètres de stabilité pertinents doivent avoir été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de industrielle, et le demandeur doit disposer, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois.	
20	Remplacement ou ajout d'un site de conditionnement primaire d'un produit fini non stérile	Le changement ne peut concerner un médicament biologique ou immunologique. Le site de conditionnement primaire doit déjà être inscrit dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles. Le site doit être dûment autorisé à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concernés et faire l'objet d'une inspection satisfaisante. Le programme de validation doit être disponible ou la validation de la production sur le nouveau site doit avoir été effectuée avec succès conformément au protocole en vigueur sur au moins trois lots à l'échelle de production, le cas échéant. 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.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
21	Remplacement ou ajout d'un site de conditionnement secondaire d'un produit fini	Le site de conditionnement secondaire doit déjà être inscrit dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles. Le site doit être dûment autorisé à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concernés et faire l'objet d'une inspection satisfaisante.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
22	Changement au niveau de l'importateur, des modalités de contrôle des lots et des tests de contrôle de la qualité (remplacement ou ajout d'un centre) pour un produit fini	Le centre doit déjà être inscrit dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles. Le centre doit être dûment autorisé et faire l'objet d'une inspection satisfaisante. Le changement ne peut concerner un médicament biologique ou immunologique. Le transfert des méthodes de l'ancien centre vers le nouveau doit avoir été effectué avec succès.	

23	Remplacement ou ajout d'un fabricant d'un produit fini responsable de l'importation	Le site doit déjà être inscrit dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles. Le site doit être dûment autorisé et faire l'objet d'une inspection satisfaisante.	
24	Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots, y compris du contrôle des lots ou des essais relatifs à un produit fini non stérile	Le fabricant ou le site doivent déjà être inscrits dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles. Le site doit être dûment autorisé et faire l'objet d'une inspection satisfaisante. Le changement ne peut concerner un médicament biologique ou immunologique. Le transfert des méthodes de l'ancien site vers le nouveau doit avoir été effectué avec succès.	
25	Changement dans les matériaux d'emballage d'un produit en vrac (produit intermédiaire) qui ne sont pas en contact avec la formulation du produit en vrac (y compris remplacement ou ajout)	Les étapes de fabrication doivent rester les mêmes. Le produit fini, les substances intermédiaires ou contrôles en cours de fabrication du produit fini doivent toujours respecter les spécifications approuvées. Le conditionnement secondaire ne doit pas jouer de rôle fonctionnel dans la stabilité du produit en vrac et, s'il en joue un, il ne peut être moins protecteur que le conditionnement approuvé.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
26	Changement dans la taille du lot (y compris la classe de tailles du lot) du produit fini:	Le changement ne peut concerner un médicament biologique ou immunologique. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ni la conséquence de préoccupations relatives à la stabilité. Le changement ne doit pas altérer la reproductibilité ou la constance du produit. Les changements apportés à la méthode de fabrication ou aux contrôles en cours de fabrication peuvent uniquement être ceux qui sont rendus nécessaires par un changement de la taille des lots, par exemple, l'utilisation d'équipements de taille différente. Il doit exister un programme de validation ou la validation de la fabrication doit avoir été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur sur au moins trois lots de la nouvelle taille de lot, conformément aux lignes directrices applicables.	Modification de la ou des sections concernées du dossier. 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 ainsi que les données de validation ou le protocole de validation (programme) doivent être fournis.
a)	— taille du lot jusqu'à 10 fois supérieure à la taille du lot initialement approuvée pour une forme pharmaceutique orale à libération immédiate ou une forme pharmaceutique à base de liquide non stérile	La taille du lot ne doit pas être plus de 10 fois inférieure ou supérieure à la taille de lot prévue au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.	

b)	— taille du lot jusqu'à 10 fois supérieure à la taille du lot initialement approuvée pour la forme pharmaceutique du gaz médicinal	La taille du lot ne doit pas être plus de 10 fois inférieure ou supérieure à la taille de lot prévue au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.	
c)	— taille du lot jusqu'à 10 fois inférieure à la taille du lot initialement approuvée pour une forme pharmaceutique orale à libération immédiate ou une forme pharmaceutique à base de liquide non stérile	La taille du lot ne doit pas être plus de 10 fois inférieure ou supérieure à la taille de lot prévue au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.	
d)	— taille du lot jusqu'à 10 fois inférieure pour la forme pharmaceutique du gaz médicinal	La taille du lot ne doit pas être plus de 10 fois inférieure ou supérieure à la taille de lot prévue au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.	
e)	— taille du lot plus de 10 fois supérieure à la taille du lot initialement approuvée pour une forme pharmaceutique orale solide à libération immédiate		Données de stabilité sur trois mois pour au moins un lot à l'échelle pilote dans les conditions définies par la VICH
27	Changement apporté aux essais en cours de fabrication et aux limites appliquées durant la fabrication du produit fini:	Le changement ne doit pas être associé à un engagement ou à un événement imprévu survenu au cours de la fabrication. Le changement n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, le dosage, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques du produit fini, des substances intermédiaires ou des matières utilisées en cours de fabrication.	Tableau comparatif des anciens et nouveaux essais ou limites en cours de fabrication.
a)	— resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	Le changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
b)	— ajout d'un nouvel essai et de nouvelles limites en cours de fabrication	La nouvelle méthode d'essai ne doit pas se fonder sur une technique non standard inédite ou sur une technique standard utilisée de manière inédite. La nouvelle méthode d'essai ne peut être une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique, sauf si cette méthode est une méthode microbiologique standard figurant dans la pharmacopée.	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour la méthode et la validation, les données relatives aux lots et les données comparatives pertinentes.
28	Changement dans les paramètres ou limites de spécification d'un excipient	Le changement ne doit pas être la conséquence d'un engagement de revoir les limites de spécification pris lors d'évaluations précédentes [par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification au titre de l'article 62 du règlement (UE) 2019/6].	

		Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication, par exemple une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés.	
a)	— resserrement des limites de spécification	Le changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.	
b)	— ajout d'un nouveau paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante	La nouvelle méthode d'essai ne doit pas se fonder sur une technique non standard inédite ou sur une technique standard utilisée de manière inédite. La nouvelle méthode d'essai ne peut être une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique, sauf si cette méthode est une méthode microbiologique standard figurant dans la pharmacopée. La modification ne peut concerner une impureté génotoxique.	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour la méthode et la validation, les données relatives aux lots et les données comparatives pertinentes.
29	Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif présentant un risque d'EST: remplacement d'une matière présentant un risque d'EST par une matière végétale ou de synthèse	Les spécifications relatives à l'excipient, à la libération du produit fini et à la durée de conservation doivent rester inchangées. Le changement ne peut concerner un excipient ou un réactif utilisé dans la fabrication d'une substance active biologique ou immunologique ou dans un médicament biologique ou immunologique.	Modification de la ou des sections concernées du dossier. Déclaration du fabricant ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la matière attestant que celle-ci est purement d'origine végétale ou synthétique.
30	Changement dans les paramètres ou limites de spécification du produit fini:	Le changement ne doit pas être la conséquence d'un engagement de revoir les limites de spécification pris lors d'évaluations précédentes [par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification au titre de l'article 62 du règlement (UE) 2019/6], à moins que la documentation à l'appui n'ait déjà été évaluée et approuvée dans le cadre d'une autre procédure au titre du règlement (UE) 2019/6. Le changement ne doit pas résulter d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication, par exemple une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés.	Modification de la ou des sections concernées du dossier. Tableau comparatif des anciens et nouveaux paramètres et limites de spécification.
a)	— resserrement des limites de spécification	Le changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.	

b)	— resserrement des limites de spécification pour les produits finis soumis à la procédure de libération des lots par une autorité de contrôle officielle	Le changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.	
c)	— ajout d'un nouveau paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante	La nouvelle méthode d'essai ne doit pas se fonder sur une technique non standard inédite ou sur une technique standard utilisée de manière inédite. La méthode d'essai ne peut être une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique, sauf si cette méthode est une méthode microbiologique standard figurant dans la pharmacopée. La modification ne peut concerner une impureté (y compris génotoxique) ou une dissolution.	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour la méthode et la validation, les données relatives aux lots et les données comparatives pertinentes.
d)	— actualisation du dossier en vue de se conformer aux dispositions d'une monographie générale actualisée de la pharmacopée européenne pour le produit fini	Le changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs. La modification ne peut concerner une impureté (y compris génotoxique) ou une dissolution.	
31	Uniformité des unités de dosage pour remplacer la méthode actuellement enregistrée	Le changement fait suite à des changements apportés à la norme 2.9.5 de la pharmacopée européenne «Uniformité de masse» ou à la norme 2.9.6 de la pharmacopée européenne «Uniformité de teneur»	Modification de la ou des sections concernées du dossier. Tableau comparatif des anciens et nouveaux paramètres et limites de spécification.
32	Changement dans les paramètres ou limites de spécification du produit fini visant à décrire l'apparence du produit de manière plus précise.	Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou des essais relatifs au produit fini.	Modification de la ou des sections concernées du dossier. Tableau comparatif des anciens et nouveaux paramètres et limites de spécification.
33	Changement dans la procédure d'essai du produit fini en vue de se conformer à la pharmacopée européenne:	Le changement ne peut concerner les limites de la teneur totale en impuretés; aucune nouvelle impureté non qualifiée ne doit être détectée.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.

		La méthode d'analyse doit rester la même (p. ex. changement dans la longueur d'une colonne ou dans la température, mais pas dans le type de colonne ni dans la méthode). La méthode d'essai ne peut être une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique, sauf si cette méthode est une méthode microbiologique standard figurant dans la pharmacopée.	
a)	— actualisation de la procédure d'essai en vue de se conformer à la monographie générale actualisée de la pharmacopée européenne		
b)	— actualisation de la procédure d'essai pour rester en conformité avec la pharmacopée européenne et suppression de la référence à la méthode d'essai interne obsolète ainsi qu'au numéro de cette méthode		
34	Changement dans la composition qualitative et quantitative du conditionnement primaire pour une forme pharmaceutique solide d'un produit fini	Pour les formes pharmaceutiques solides, le changement peut uniquement concerner le même type de conditionnement ou de contenant (par exemple, passage d'un blister à un autre blister). Le produit fini ne peut être stérile. Le changement ne doit pas avoir d'incidence sur l'administration, l'utilisation, l'innocuité ou la stabilité du produit fini. Les études de stabilité correspondantes doivent avoir débuté dans les conditions définies par la VICH, les paramètres de stabilité pertinents doivent avoir été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle industrielle, et le demandeur doit disposer, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois. Toutefois, si le nouveau conditionnement est plus résistant que le conditionnement existant, il n'est pas nécessaire que les données de stabilité sur trois mois soient déjà disponibles. Le nouveau matériau du conditionnement doit être au moins équivalent au matériau approuvé en ce qui concerne ses propriétés pertinentes.	Modification de la ou des sections concernées du dossier. Tableau comparatif des anciennes et nouvelles spécifications du conditionnement primaire, données relatives à la perméabilité et données relatives aux interactions, le cas échéant.
35	Changement dans les paramètres ou limites de spécification du conditionnement primaire du produit fini	Les changements ne doivent pas être la conséquence d'un engagement de revoir les limites de spécification pris lors d'évaluations précédentes [par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification au titre de l'article 62 du règlement (UE) 2019/6], à moins que la documentation à l'appui n'ait déjà été évaluée et approuvée dans le cadre d'une autre procédure au titre du règlement (UE) 2019/6.	Tableau comparatif des anciennes et nouvelles spécifications ou limites.

		Le changement ne doit pas résulter d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication.	
a)	— resserrement des limites de spécification	Le changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.	
b)	— ajout d'un nouveau paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante	La nouvelle méthode d'essai ne doit pas se fonder sur une technique non standard inédite ou sur une technique standard utilisée de manière inédite.	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour la méthode et la validation, ainsi que pour les données relatives aux lots, selon le cas.
36	Changement dans la procédure d'essai pour le conditionnement primaire du produit fini (y compris remplacement ou ajout)	Le changement ne peut concerner un médicament biologique ou immunologique. Des études de validation appropriées doivent avoir été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrer que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne. La nouvelle méthode d'essai ne doit pas se fonder sur une technique non standard inédite ou sur une technique standard utilisée de manière inédite.	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour la méthode et la validation, ainsi que pour les données relatives aux lots, selon le cas.
37	Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou dans la fermeture (conditionnement primaire) d'un produit fini non stérile	Le changement ne peut concerner un élément du conditionnement qui a une incidence sur l'administration, l'utilisation, l'innocuité ou la stabilité du produit fini. Le changement ne peut concerner la composition qualitative ou quantitative du contenant. En cas de modification de l'espace libre ou du rapport surface/volume, des études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables doivent avoir débuté et les paramètres de stabilité pertinents doivent avoir été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle industrielle, et le demandeur doit disposer de données de stabilité portant sur au moins trois mois.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
38	Changement dans la taille de l'emballage (nombre d'unités comme les comprimés, les ampoules, etc. dans un emballage) dans les limites des tailles d'emballage actuellement approuvées [3]	La nouvelle taille d'emballage doit correspondre à la posologie et à la durée de traitement telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit. Les matériaux du conditionnement primaire doivent rester les mêmes.	

39	Changement dans un élément du matériau du conditionnement primaire qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini (par exemple, changement de couleur en raison de l'utilisation d'un plastique différent pour les bouchons amovibles, changement de couleur des anneaux de code couleur sur les ampoules ou changement du protecteur d'aiguille)	Le changement ne peut concerner un élément du conditionnement qui a une incidence sur l'administration, l'utilisation, l'innocuité ou la stabilité du produit fini.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
40	Remplacement ou ajout d'un fournisseur d'éléments de conditionnement ou d'un fournisseur de dispositifs (si mentionné dans le dossier)	La composition qualitative et quantitative des éléments de conditionnement ou des dispositifs et les spécifications de conception doivent rester les mêmes. Le changement n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, la qualité ou la pureté des éléments de conditionnement ou des dispositifs	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
41	Changement de la durée de conservation ou du protocole de stabilité approuvé du produit fini:	Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ni la conséquence de préoccupations relatives à la stabilité.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
a)	— réduction de la durée de conservation du produit fini conditionné pour la vente, après la première ouverture ou après dilution ou reconstitution		
b)	— changement portant sur un protocole de stabilité approuvé	Le changement n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, le dosage, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques du produit fini. Le changement ne peut porter sur un élargissement des critères d'acceptation relatifs aux paramètres testés, sur une suppression de paramètres indicatifs de stabilité ou sur une réduction de la fréquence des essais.	
42	Mise en pratique de changements déjà prévus dans un protocole de gestion des modifications (CMP) approuvé en ce qui concerne le produit fini	Le changement doit être conforme au CMP approuvé et les résultats des études réalisées doivent indiquer que les critères d'acceptation prédéfinis dans le protocole sont remplis. La mise en œuvre du changement ne doit pas nécessiter d'informations complémentaires à l'appui du CMP.	
43	Changements rédactionnels apportés à la partie 2 du dossier si l'inclusion de ces changements dans une procédure à venir concernant la partie 2 n'est pas possible		Tableau comparatif des changements apportés au dossier.
44	Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne nouveau ou actualisé provenant d'un nouveau fabricant approuvé pour: — une substance active non stérile, — une matière première, un réactif ou une substance intermédiaire non stériles utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active, — un excipient non stérile	Les spécifications relatives à la libération et à la durée de conservation du produit fini doivent rester inchangées. Le changement n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques de la substance active, d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active ou de l'excipient.	Modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris une copie du certificat de conformité à la pharmacopée européenne actualisé et une déclaration de la personne qualifiée, le cas échéant.

		Aucune donnée supplémentaire ne doit être requise. Le procédé de fabrication de la substance active, de la matière première, du réactif, de la substance intermédiaire ou de l'excipient ne doit pas impliquer l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale. Pour une substance ou une préparation végétale, la voie de fabrication, la forme physique, le solvant d'extraction et le rapport drogue/extrait (DER) doivent rester inchangés. Le fabricant doit déjà être approuvé et inscrit dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles.	
45	Présentation d'un nouveau certificat de conformité à la pharmacopée européenne provenant d'un nouveau fabricant (remplacement ou ajout) pour: — une substance active non stérile, — une matière première, un réactif ou une substance intermédiaire non stériles utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active, — un excipient non stérile	Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit fini doivent rester inchangées. Le changement n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques de la substance active, d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active ou de l'excipient. Aucune donnée supplémentaire ne doit être requise. Le procédé de fabrication de la substance active, de la matière première, du réactif, de la substance intermédiaire ou de l'excipient ne doit pas impliquer l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale. Pour une substance ou une préparation végétale, la voie de fabrication, la forme physique, le solvant d'extraction et le rapport drogue/extrait (DER) doivent rester inchangés. Le fabricant doit déjà être inscrit dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles.	Modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris une copie du certificat de conformité à la pharmacopée européenne actualisé et une déclaration de la personne qualifiée, selon le cas.
46	Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne concernant les EST pour: — une substance active non stérile, — une matière première, un réactif ou une substance intermédiaire non stériles utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active, — un excipient non stérile	Le changement n'est pas de nature à avoir une incidence sur l'identité, la qualité, la pureté, la teneur ou les caractéristiques physiques de la substance active, d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active ou de l'excipient. Le changement ne doit pas avoir d'incidence sur le risque de contamination par des agents étrangers (par exemple aucun changement du pays d'origine). Le fabricant doit déjà être approuvé et inscrit dans les systèmes informatiques de l'Union stockant et fournissant des données organisationnelles.	Modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris une copie du certificat de conformité à la pharmacopée européenne actualisé, une déclaration de la personne qualifiée et des informations concernant les EST, le cas échéant.

47	Changement en vue de se conformer à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale d'un État membre:	Le changement a lieu exclusivement en vue d'une mise en conformité totale avec la pharmacopée. Tous les essais prévus dans la spécification, à l'exception d'éventuels essais supplémentaires, doivent être conformes à la norme de la pharmacopée après le changement. Une validation supplémentaire ne doit pas être requise en cas d'ajout ou de modification d'une méthode figurant dans la pharmacopée. Pour une substance ou une préparation végétale, la voie de fabrication, la forme physique, le solvant d'extraction et le rapport drogue/extrait (DER) doivent rester inchangés.	Modification de la ou des sections concernées du dossier ([4]). Tableau comparatif des anciennes et nouvelles spécifications, le cas échéant.
a)	— changement de la ou des spécifications d'une ancienne substance active, d'un ancien excipient ou d'une ancienne matière première de la substance active ne figurant pas jusque-là dans la pharmacopée européenne, en vue de se conformer à celle-ci ou à la pharmacopée nationale d'un État membre	Les spécifications complémentaires à la pharmacopée doivent rester inchangées pour les propriétés spécifiques au produit (par exemple, profil granulométrique, forme polymorphique, dosages biologiques ou agrégats). Le changement ne peut concerner des changements significatifs du profil d'impureté qualitatif et quantitatif, à moins que les spécifications ne soient resserrées.	Les données relatives au lot et les données attestant de la pertinence de cette monographie pour le contrôle de la substance.
b)	— changement en vue d'une mise en conformité avec une actualisation de la monographie applicable de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre	Les spécifications complémentaires à la pharmacopée doivent rester inchangées pour les propriétés spécifiques au produit (par exemple, profil granulométrique, forme polymorphique, dosages biologiques ou agrégats).	
c)	— changement des spécifications en vue de passer de la pharmacopée nationale d'un État membre à la pharmacopée européenne		Modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris les données relatives au lot et les données attestant de la pertinence de cette monographie pour le contrôle de la substance.
d)	— changement pour rester en conformité avec la pharmacopée européenne supprimant la référence à la méthode d'essai interne ainsi que le numéro de cette méthode		
48	Ajout ou remplacement d'un doseur ou d'un dispositif d'administration ne faisant pas partie intégrante du conditionnement primaire	Le changement ne doit pas avoir d'incidence sur l'administration, l'utilisation, l'innocuité ou la stabilité du produit fini. Le changement ne peut s'appliquer qu'à un dispositif muni du marquage «CE». Le nouveau doseur ou le nouveau dispositif d'administration doit délivrer précisément la dose requise pour le produit concerné conformément à la posologie approuvée, et les résultats des études réalisées à cet égard doivent être disponibles.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.

		Le nouveau dispositif doit être compatible avec le médicament vétérinaire. Le changement ne doit pas donner lieu à des modifications substantielles des informations sur le produit.	
49	Changement des paramètres ou des limites de spécification d'un doseur ou d'un dispositif d'administration:	Le changement ne doit pas être la conséquence d'un engagement de revoir les limites de spécification pris lors d'évaluations précédentes [par exemple, au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification au titre de l'article 62 du règlement (UE) 2019/6], à moins qu'il n'ait été précédemment évalué et accepté dans le cadre d'une mesure de suivi lors d'une procédure antérieure au titre du règlement (UE) 2019/6. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication.	Modification de la ou des sections concernées du dossier. Tableau comparatif des anciens et nouveaux paramètres et limites de spécification.
a)	— resserrement des limites de spécification	Le changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.	
b)	— ajout d'un nouveau paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante	La nouvelle méthode d'essai ne doit pas se fonder sur une technique non standard inédite ou sur une technique standard utilisée de manière inédite.	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour la méthode et la validation ainsi que pour les données relatives aux lots.
50	Changement dans la procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) d'un doseur ou d'un dispositif d'administration	Des études de validation appropriées doivent avoir été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrer que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne. La nouvelle méthode d'essai ne doit pas se fonder sur une technique non standard inédite ou sur une technique standard utilisée de manière inédite.	Modification de la ou des sections concernées du dossier pour la méthode et la validation ainsi que pour les données relatives aux lots.
51	Actualisation du dossier qualité visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure de saisine dans l'intérêt de l'Union menée conformément à l'article 83 du règlement (UE) 2019/6:	Ce changement n'est applicable que lorsque aucune donnée nouvelle ou supplémentaire n'est requise aux fins d'une évaluation.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.
a)	— le produit fini entre dans le champ couvert par la procédure		
b)	— le produit fini n'entre pas dans le champ couvert par la procédure, mais le ou les changements mettent en œuvre les conclusions de la procédure		

C	**Changements apportés à la partie du dossier concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance**		
1	Changement(s) dans le nom, l'adresse ou les coordonnées d'une personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance		
2	Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'étiquetage ou la notice, visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure de saisine dans l'intérêt de l'Union menée conformément à l'article 83 du règlement (UE) 2019/6	Le médicament vétérinaire doit entrer dans le champ couvert par la saisine. Ce changement n'est applicable que lorsque aucune donnée nouvelle ou supplémentaire n'est requise aux fins d'une évaluation. La proposition de résumé des caractéristiques du produit, d'étiquetage et de notice doit être identique, pour les sections concernées, à celle annexée à la décision de la Commission relative à la procédure de saisine concernant le médicament de référence.	
3	Changement(s) dans le RCP, l'étiquetage ou la notice d'un médicament générique ou hybride à la suite d'une évaluation du ou des mêmes changements pour le médicament de référence	Ce changement n'est applicable que lorsque aucune donnée nouvelle ou supplémentaire n'est requise aux fins d'une évaluation. Les changements proposés pour le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice doivent être identiques aux changements approuvés pour le médicament de référence. Le médicament de référence doit être approuvé dans l'État membre concerné.	
4	Changement(s) dans le RCP, l'étiquetage ou la notice visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure ou d'une recommandation de l'autorité compétente ou de l'Agence concernant les mesures de gestion des risques en matière de pharmacovigilance ayant trait aux médicaments vétérinaires	Ce changement n'est applicable que lorsque aucune donnée nouvelle ou supplémentaire n'est requise aux fins d'une évaluation. Les changements proposés pour le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice doivent être identiques au libellé accepté par l'autorité compétente ou l'Agence.	
5	Changement de l'endroit où le dossier permanent du système de pharmacovigilance est conservé		
6	Introduction d'un résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance ou changements dans le résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance non couverts ailleurs dans la présente annexe		Résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance conformément à l'article 8, paragraphe 1, point c), du règlement (UE) 2019/6.

7	Introduction d'obligations et de conditions liées à une autorisation de mise sur le marché (y compris le plan de gestion des risques) ou changement(s) apporté(s) à ces obligations et conditions	Le libellé doit se limiter à celui qui a été accepté par l'autorité compétente ou l'Agence.	
8	Mise en œuvre de changements dans le RCP non couverts ailleurs dans la présente annexe.	Ce changement n'est applicable que lorsque aucune donnée nouvelle ou supplémentaire n'est requise aux fins d'une évaluation. Les changements ne doivent pas avoir d'incidence sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament. Les changements sont de nature mineure et sont cohérents avec les informations figurant actuellement dans le RCP	
9	Changements rédactionnels dans le RCP, la notice ou l'étiquetage si l'inclusion de ces changements dans une procédure à venir n'est pas possible	Les changements ne doivent pas avoir d'incidence sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament.	
10	Changements apportés à l'étiquetage ou à la notice qui ne sont pas liés au RCP:		
a)	— informations administratives concernant le représentant du titulaire		
b)	— autres changements	Les changements sont de nature mineure et sont cohérents avec les informations figurant dans le RCP. Le changement ne peut concerner l'inclusion de nouveaux sites de libération des lots. Les changements ne sont pas de nature promotionnelle et n'ont pas d'incidence négative sur la lisibilité des informations relatives au produit.	
c)	— ajout d'étiquettes de traçabilité dans ou sur le carton du produit	L'ajout ne doit pas avoir d'incidence négative sur la lisibilité des informations relatives au produit.	
D	**Changements apportés à la partie du dossier concernant le dossier permanent de l'antigène vaccinant (DPAV)**		
1	Changement dans le nom, l'adresse ou les coordonnées du titulaire du certificat DPAV pour les produits biologiques	Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rester la même entité juridique.	Modification de la ou des sections concernées du dossier, selon le cas.

2	Inclusion d'un certificat DPAV déjà certifié dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire. (DPAV - procédure de seconde phase)	Les changements ne doivent pas avoir d'incidence sur les propriétés du produit fini.	Modification de la ou des sections concernées du dossier.

([1]) Conformément aux termes standard de la DEQM, le système de dénominations et de termes publié par la DEQM pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché.

([2]) Dans les cas où une forme pharmaceutique donnée ou une teneur donnée a reçu une autorisation individuelle de mise sur le marché qui est distincte de celle délivrée pour d'autres formes pharmaceutiques ou teneurs du même médicament, la suppression de cette forme pharmaceutique ou de cette teneur constituera non pas une modification, mais un retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

([3]) Dans les cas où une taille d'emballage donnée a reçu une autorisation individuelle de mise sur le marché qui est distincte de celle délivrée pour d'autres tailles d'emballage du même médicament, le changement de cette taille d'emballage constituera non pas une modification au titre de l'article 61, mais une modification au titre de l'article 62 du règlement (UE) 2019/6.

([4]) Il n'est pas nécessaire d'informer les autorités compétentes de l'existence d'une édition actualisée d'une monographie de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre s'il est fait référence à «l'édition actuelle» dans le dossier du médicament autorisé. Il est rappelé aux demandeurs que la mise en conformité avec la monographie actualisée doit être effectuée dans les six mois. Si la mise en œuvre n'intervient pas dans les six mois qui suivent la date de la publication, cette modification est applicable.