Journal officiel
de l'Union européenne

FR
Série C

C/2025/5045

22.9.2025

COMMUNICATION DE LA COMMISSION

Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II *bis*, III et IV du règlement (CE) nº 1234/2008 de la Commission concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures

(C/2025/5045)

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION 2
2. ORIENTATIONS CONCERNANT LA PROCÉDURE DE TRAITEMENT DES MODIFICATIONS 3
Présentation d'une demande de modification 4
2.1. Modifications mineures de type IA 5
2.2. Modifications mineures de type IB 7
2.3. Modifications majeures de type II 9
2.4. Extensions 12
2.5. Actualisation annuelle de vaccins antigrippaux humains et de vaccins contre le coronavirus humain 13
2.6. Vaccins humains visant à faire face à une urgence de santé publique possible ou reconnue dans l'Union 14
2.7. Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité 15
2.8. Déclaration de conformité au titre du règlement pédiatrique 16
3. ORIENTATIONS CONCERNANT LA PROCÉDURE DE RÉPARTITION DES TÂCHES 16
3.1. Demande de modifications dans le cadre de la répartition des tâches 17
3.2. Examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autres que ceux autorisés selon la procédure centralisée 17
3.3. Résultat de l'examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autres que ceux autorisés selon la procédure centralisée 17
3.4. Examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autorisés selon la procédure centralisée 18
3.5. Résultat de l'examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autorisés selon la procédure centralisée 18
4. ANNEXE 19
ANNEXE 22

1. INTRODUCTION

Le règlement (CE) nº 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, tel que modifié ([1]) (ci-après le règlement «Modifications»), régit la procédure applicable à la modification des termes des autorisations de mise sur le marché.

Conformément à l'article 4 du règlement «Modifications», la Commission est tenue d'établir des lignes directrices concernant (i) les caractéristiques des différentes catégories de modifications, (ii) le déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II *bis*, III et IV dudit règlement, ainsi que (iii) la documentation à soumettre en vertu de ces procédures.

Les présentes lignes directrices s'appliquent aux modifications des autorisations de mise sur le marché de médicaments accordées conformément au règlement (CE) nº 726/2004 du Parlement européen et du Conseil ([2]) et à la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil ([3]). Elles visent à faciliter l'interprétation et l'application du règlement «Modifications». Les lignes directrices apportent des précisions sur l'application des procédures concernées, y compris les mesures à prendre, depuis la présentation d'une notification ou d'une demande de modification jusqu'au résultat final de la procédure.

L'annexe des présentes lignes directrices détaille les caractéristiques de la classification des modifications dans les catégories définies à l'article 2 du règlement «Modifications»: modifications mineures de type IA, modifications mineures de type IB et modifications majeures de type II. Elle apporte également des précisions, au besoin, sur les données scientifiques à présenter pour des modifications particulières et sur la manière dont ces données doivent être documentées.

Le règlement «Modifications» a été modifié en 2021 par le règlement délégué (UE) 2021/756 de la Commission ([4]) et en 2024 par le règlement délégué (UE) 2024/1701 de la Commission ([5]), l'objectif étant de réaliser des gains d'efficacité, de réduire la charge administrative pesant sur l'industrie pharmaceutique et de mieux utiliser les ressources des autorités compétentes grâce à des procédures simplifiées et rationalisées, garantissant les mêmes normes de qualité, d'efficacité et d'innocuité des médicaments.

Les présentes lignes directrices remplacent les lignes directrices de 2013 relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II *bis*, III et IV du règlement (CE) nº 1234/2008 du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures ([6])(ci-après les «lignes directrices de 2013»).

Les présentes lignes directrices reflètent les modifications apportées en 2024 au règlement «Modifications» et s'appliqueront à partir du 15 janvier 2026. Les demandes présentées avant cette date doivent suivre les lignes directrices de 2013.

Les présentes lignes directrices seront mises à jour conformément à l'article 4 du règlement «Modifications», compte tenu des recommandations de l'Agence sur les modifications imprévues, visées à l'article 5, qui conduisent à de nouvelles catégories de modifications.

([1]) Règlement (CE) nº 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 (JO L 334 du 12.12.2008, p. 7, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj).

([2]) Règlement (CE) nº 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments (JO L 136 du 30.4.2004, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj).

([3]) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj).

([4]) Règlement délégué (UE) 2021/756 de la Commission du 24 mars 2021 modifiant le règlement (CE) nº 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (JO L 162 du 10.5.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2021/756/oj).

([5]) Règlement délégué (UE) 2024/1701 de la Commission du 11 mars 2024 modifiant le règlement (CE) nº 1234/2008 en ce qui concerne l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain (JO L, 2024/1701, 17.6.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1701/oj).

([6]) JO C 223 du 2.8.2013, p. 1.

La version électronique des présentes lignes directrices, qui peut inclure de nouvelles catégories de modifications et les mises à jour des lignes directrices, sera publiée par la Commission sur son site internet.

Les définitions des termes utilisés dans les présentes lignes directrices figurent dans la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) nº 726/2004 et le règlement «Modifications».

Aux fins des présentes lignes directrices, on entend par:

«procédure centralisée»: la procédure d'octroi des autorisations de mise sur le marché définie dans le règlement (CE) nº 726/2004;

«procédure de reconnaissance mutuelle» et «procédure décentralisée»: la procédure d'octroi des autorisations de mise sur le marché prévue au chapitre 4 de la directive 2001/83/CE;

«procédure purement nationale»: la procédure par laquelle un État membre délivre une autorisation de mise sur le marché conformément à la directive 2001/83/CE, en dehors du cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle et de la procédure décentralisée;

«médicaments autorisés selon la procédure centralisée»: toutes les autorisations de mise sur le marché délivrées conformément à la procédure centralisée décrite ci-dessus;

«médicaments autorisés au niveau national»: toutes les autorisations de mise sur le marché délivrées conformément à la procédure de reconnaissance mutuelle, à la procédure décentralisée et à la procédure purement nationale décrites ci-dessus;

«modifications dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle»: les procédures de modification appliquées pour les demandes concernant des autorisations de mise sur le marché délivrées conformément au chapitre 4 de la directive 2001/83/CE, telles que décrites ci-dessus (au moyen de la «procédure de reconnaissance mutuelle» et de la «procédure décentralisée»);

«États membres concernés»: conformément à l'article 2, point 6), du règlement «Modifications», un État membre dont l'autorité compétente a accordé une autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné;

«autres États membres concernés»: tous les États membres concernés à l'exception de l'État membre de référence;

«autorité nationale compétente»: l'autorité compétente de l'État membre, conformément à l'article 2, point 9), du règlement «Modifications», qui a délivré une autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure purement nationale;

«Agence»: l'Agence européenne des médicaments;

«autorité compétente»: l'autorité compétente de chaque État membre concerné, ou l'Agence, dans le cas des médicaments autorisés selon la procédure centralisée; et

«autorité de référence»: dans le cadre de la procédure relative aux supergroupes et de la procédure de répartition des tâches, l'Agence, lorsque l'une au moins des autorisations de mise sur le marché concernées est une autorisation centralisée, ou l'autorité compétente de l'État membre choisie par le titulaire, si celle-ci accepte sa désignation, ou choisie par le groupe de coordination si aucune des autorités compétentes des États membres n'accepte d'agir en tant qu'autorité de référence, dans les autres cas.

2. ORIENTATIONS CONCERNANT LA PROCÉDURE DE TRAITEMENT DES MODIFICATIONS

Les autorisations de mise sur le marché définissent les conditions auxquelles la mise sur le marché d'un médicament est autorisée dans l'Union européenne. Elles comprennent:

— une décision délivrant l'autorisation de mise sur le marché (y compris le résumé des caractéristiques du produit et toutes conditions, obligations ou restrictions ayant des effets sur l'autorisation de mise sur le marché, ou des modifications à l'étiquetage ou à la notice en raison de modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit) délivrée par l'autorité compétente, et

— un dossier technique contenant les données soumises par le titulaire conformément à l'article 8, paragraphe 3, aux articles 9 à 11 ainsi qu'à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, à l'article 6 du règlement (CE) nº 726/2004 et à l'article 7 du règlement (CE) nº 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil ([7]).

Le règlement «Modifications» régit les procédures de modification d'une décision accordant l'autorisation de mise sur le marché et du dossier technique.

Toutefois, les modifications de l'étiquetage ou de la notice qui ne sont pas liées au résumé des caractéristiques du produit ne sont pas régies par les procédures du règlement «Modifications», mais par la procédure prévue à l'article 61, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE.

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

— modifications mineures de type IA,

— modifications mineures de type IB,

— modifications majeures de type II,

— extensions,

— mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité.

Présentation d'une demande de modification

Les demandes de modification sont introduites par voie électronique au format eDTC ([8]), conformément aux instructions de l'autorité compétente, et doivent contenir les éléments énumérés à l'annexe IV du règlement «Modifications», présentés conformément aux rubriques et à la numérotation adéquates définies dans le document «The rules governing medicinal products in the European Union» (la réglementation des médicaments dans l'Union européenne), à savoir le format de l'avis aux demandeurs («Notice to applicants») du volume 2B (ci-après le «format UE-DTC») ([9]), comme suit:

— une lettre d'accompagnement;

— le formulaire électronique de demande de modification de l'UE (eAF) dûment rempli (disponible à l'adresse https://esubmission.ema.europa.eu), comprenant i) les détails des autorisations de mise sur le marché concernées, ii) une description de chaque modification présentée, iii) le code de modification figurant à l'annexe des présentes lignes directrices, sa version électronique ou une recommandation émise conformément à l'article 5 du règlement «Modifications» et iv), le cas échéant, la confirmation que toutes les obligations en matière de documentation ont été respectées;

— un tableau détaillé comparant la situation actuelle et la modification proposée doit également accompagner toutes les modifications figurant dans la demande. Lorsqu'une modification découle d'une autre modification ou est liée à une autre modification, la relation existant entre elles doit être décrite dans la partie adéquate du formulaire eAF. Lorsque la classification d'une modification est indéterminée, une justification détaillée de sa présentation en tant que modification mineure de type IB (ou modification majeure de type II à la demande du titulaire lors de la présentation de la modification) doit être apportée. Lorsqu'une modification mineure de type IA est présentée, il convient d'indiquer la date de mise en œuvre et de confirmer que toutes les conditions ont été remplies;

([7]) Règlement (CE) nº 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) nº 726/2004 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj).

([8]) https://esubmission.ema.europa.eu/ectd/index.html.

([9]) EudraLex — Volume 2 — *Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use* (Législation pharmaceutique sur l'avis aux demandeurs et lignes directrices réglementaires pour les médicaments à usage humain), disponible à l'adresse suivante (https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_fr).

— les documents pertinents ou les données pertinentes à l'appui de la modification proposée, y compris, le cas échéant, tout document mentionné à l'annexe des présentes lignes directrices. Lorsque la modification a une incidence sur le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice ou les obligations et conditions concernant un médicament autorisé selon la procédure centralisée, il convient de présenter, au format approprié, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice révisés (ci-après les «informations "produit"»). Pour les modifications mineures de type IA ou IB, les traductions des informations «produit» doivent également accompagner la demande. Dans tous les autres cas, elles devraient être fournies immédiatement après l'émission d'un avis favorable sur la procédure centralisée d'autorisation des médicaments, ou dans un délai de sept (7) jours à compter de la fin de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure décentralisée. Lorsque la modification a une incidence sur la présentation générale et la lisibilité de l'emballage extérieur, du conditionnement primaire ou de la notice, des échantillons ou des maquettes de ces éléments doivent être fournis aux autorités compétentes;

— dans le cas d'un (super)groupe de modifications concernant plusieurs autorisations de mise sur le marché, ou d'une procédure de répartition des tâches, il convient de présenter une lettre d'accompagnement commune et un formulaire eAF, accompagnés de documents justificatifs pour chaque modification demandée et, le cas échéant, des informations «produit» révisées pour chaque médicament concerné. Les autorités compétentes seront ainsi en mesure d'actualiser le dossier de chaque autorisation de mise sur le marché faisant partie du (super)groupe ou de la procédure de répartition des tâches à l'aide des informations nouvelles ou modifiées correspondantes;

— dans le cas de modifications demandées par l'autorité compétente à la suite de la communication de données nouvelles, en application de conditions postérieures à l'autorisation ou dans le cadre des obligations de pharmacovigilance, par exemple, une copie de la demande doit être jointe à la lettre d'accompagnement;

— dans le cas d'une modification majeure de type II ou d'une extension de l'autorisation de mise sur le marché, il convient de fournir, selon le cas, une mise à jour des résumés globaux de la qualité et des résumés cliniques ou non cliniques, ou un addendum auxdits documents. Lorsque des rapports d'études cliniques ou non cliniques sont remis, même s'il n'y en a qu'un seul, un résumé doit figurer dans le module 2;

— en cas d'extension de l'autorisation de mise sur le marché, il convient de fournir des données justificatives relatives à l'extension proposée. Des orientations générales concernant les études supplémentaires adéquates requises pour une telle extension sont données dans le volume 2A, chapitre 1, annexe II, de l'avis aux demandeurs ([10]). En outre, il convient de présenter le module 1 dans son intégralité, assorti de justifications de l'absence de données ou de documents dans la section correspondante du module 1.

De plus amples informations sur les exigences techniques relatives à la présentation des demandes de modification sont mises à disposition sur les sites internet de l'Agence et du groupe de coordination (CMDh) ([11]).

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

Lorsqu'un groupe de modifications comporte différents types de modification, il doit être présenté et traité en fonction du type de modification qui appartient à la catégorie la plus «élevée».

Lorsque cela se justifie, l'Agence et le CMDh, selon le cas, peuvent publier certains cas dans lesquels les modifications correspondantes seraient acceptables dans le cadre d'une demande de modification unique sans regroupement.

2.1. *Modifications mineures de type IA*

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

Le règlement «Modifications» et l'annexe des présentes lignes directrices contiennent une liste des changements à considérer comme des modifications mineures de type IA.

([10]) https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-07/vol2a_chap1_en_0.pdf.

([11]) Le groupe de coordination visé à l'article 31 de la directive 2001/83/CE est également dénommé «groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain» (CMDh).

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

2.1.1. **Demandes de modifications mineures de type IA**

Les modifications mineures de type IA peuvent être mises en œuvre par le titulaire sans examen préalable par les autorités compétentes. Toutefois, une notification de la modification mineure de type IA doit être soumise simultanément à toutes les autorités compétentes dans un délai de 12 mois à compter de la mise en œuvre.

En revanche, les modifications mineures de type IA nécessitant une notification immédiate, conformément à l'annexe des présentes lignes directrices, doivent être présentées dès leur mise en œuvre, afin que la surveillance continue du médicament soit assurée.

2.1.1.1. *Groupes*

Conformément à l'article 7, paragraphe 2, et à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, du règlement «Modifications», le titulaire peut présenter, dans une notification unique (ci-après «groupe» de notifications), plusieurs modifications mineures de type IA relatives à la même autorisation de mise sur le marché. En ce qui concerne les procédures purement nationales, une telle notification peut également porter sur une ou plusieurs modifications mineures identiques de type IA relatives à plusieurs autorisations de mise sur le marché délivrées dans le même État membre.

Sans l'acceptation des autorités compétentes, un groupe de modifications mineures de type IA ne nécessitant pas de notification immédiate (relatives à une seule autorisation de mise sur le marché), quelle que soit la procédure d'autorisation de mise sur le marché, ne peut être utilisé que dans le cadre d'une mise à jour annuelle, comme décrit ci-après (voir la section 2.1.1.3).

2.1.1.2. *Supergroupes*

Outre ce qui précède, en vertu de l'article 7 *bis* du règlement «Modifications», un groupe de modifications mineures de type IA relatives à plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire peut être présenté dans une notification unique, à condition que les modifications notifiées soient identiques pour toutes les autorisations de mise sur le marché concernées (ci-après les «supergroupes»). Les supergroupes sont possibles dans les cas suivants:

— une ou plusieurs modifications mineures de type IA énumérées aux chapitres E et Q de l'annexe des présentes lignes directrices, notifiées simultanément pour plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure de reconnaissance mutuelle, la procédure décentralisée ou la procédure purement nationale dans plusieurs États membres;

— une ou plusieurs modifications mineures de type IA notifiées simultanément pour plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée, pour lesquelles l'État membre de référence est le même;

— une ou plusieurs modifications mineures de type IA notifiées simultanément pour plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure centralisée;

— une ou plusieurs modifications de type IA notifiées simultanément pour plusieurs autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure de reconnaissance mutuelle, la procédure décentralisée ou la procédure purement nationale dans plusieurs États membres, à condition que l'autorité de référence, en concertation avec les autorités concernées, accepte le supergroupe proposé.

Avec l'expérience acquise au fil du temps, des cas de figure supplémentaires pourront être répertoriés à l'avenir, auquel cas les orientations pratiques qui conviennent seront publiées sur les sites internet de l'Agence et du CMDh.

2.1.1.3. *Mise à jour annuelle de modifications mineures de type IA ne nécessitant pas de notification immédiate*

Les modifications mineures de type IA ne nécessitant pas de notification immédiate sont collectées et présentées dans le cadre i) d'une mise à jour annuelle, ii) d'un groupe, avec des modifications d'autres types (comme indiqué aux sections 2.2.1 et 2.3.1 des lignes directrices) ou iii) d'un supergroupe (comme indiqué ci-dessus à la section 2.1.1.2). Dans le cas de plusieurs modifications mineures de type IA, la mise à jour annuelle doit remplir les conditions applicables aux groupes ou aux supergroupes indiquées plus haut.

À titre exceptionnel, les présentations au cas par cas relatives à une ou plusieurs modifications mineures de type IA peuvent être acceptées par l'autorité compétente, compte tenu des cas répertoriés sur les sites internet de l'Agence et du CMDh.

2.1.2. **Examen des modifications mineures de type IA dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure purement nationale**

L'État membre de référence ou l'autorité compétente d'un État membre examine la modification mineure de type IA dans un délai de 30 jours à compter de sa réception.

Le trentième jour au plus tard, l'État membre de référence ou l'autorité compétente d'un État membre informe le titulaire et, selon le cas, les autres États membres concernés du résultat de cet examen. Lorsque la décision d'autorisation de mise sur le marché doit être adaptée, tous les États membres concernés modifient la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché conformément à la modification acceptée dans les six (6) mois suivant la réception du résultat de l'examen, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis aux États membres concernés.

Lorsqu'une ou plusieurs modifications mineures de type IA sont présentées au moyen d'une notification unique, le titulaire est informé des modifications qui ont été acceptées ou rejetées à l'issue de l'examen. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit cesser de mettre en œuvre les modifications rejetées.

2.1.3. **Examen des modifications mineures de type IA dans le cadre de la procédure centralisée**

L'Agence examine la modification mineure de type IA dans un délai de 30 jours à compter de sa réception, et elle fournit au rapporteur une copie de cette modification à titre informatif uniquement.

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

Lorsqu'une ou plusieurs modifications mineures de type IA sont présentées au moyen d'une notification unique, l'Agence informe clairement le titulaire des modifications qui ont été acceptées ou rejetées à l'issue de l'examen. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit cesser de mettre en œuvre les modifications rejetées.

2.2. ***Modifications mineures de type IB***

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

Le règlement «Modifications» et l'annexe des présentes lignes directrices contiennent une liste des changements à considérer comme des modifications mineures de type IB. De telles modifications doivent être notifiées avant leur mise en œuvre. Après confirmation que la notification est conforme et après notification du lancement de la procédure, le titulaire doit attendre 30 jours avant de mettre en œuvre la modification pour être certain que les autorités compétentes jugent la notification acceptable.

2.2.1. **Demandes de modifications mineures de type IB**

Les notifications de modifications mineures de type IB doivent être présentées simultanément par le titulaire à toutes les autorités compétentes.

2.2.1.1. *Groupes*

Les titulaires peuvent regrouper dans une notification unique plusieurs modifications mineures de type IB concernant la même autorisation de mise sur le marché, ou bien regrouper une ou plusieurs modifications mineures de type IB avec d'autres modifications mineures concernant la même autorisation de mise sur le marché, pour autant que ce regroupement corresponde à l'un des cas visés à l'annexe III du règlement «Modifications» ou qu'un accord à cet effet ait été passé au préalable avec l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence, selon le cas.

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

2.2.1.2. *Répartition des tâches*

Lorsque la même modification mineure de type IB ou le même groupe de modifications mineures, comme expliqué précédemment, concerne plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire, ce dernier doit présenter les modifications en question au moyen d'une demande unique dans le cadre de la procédure de répartition des tâches (voir section 3 relative à la répartition des tâches). Si une présentation a été faite pour une ou plusieurs modifications mais n'inclut pas toutes les autorisations de mise sur le marché concernées et détenues par le même titulaire dans une demande unique au titre de la procédure de répartition des tâches, le titulaire modifie sa demande.

2.2.2. **Examen des modifications de type IB dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure purement nationale**

Les notifications de modification mineure de type IB sont traitées comme suit:

Dans un délai de sept (7) jours, l'État membre de référence ou l'autorité nationale compétente, selon le cas, vérifie si la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB et si la notification est valide (ci-après la «validation»), avant le lancement de la procédure.

Lorsque la modification proposée n'est pas considérée ou classée comme une modification mineure de type IB conformément à l'annexe des présentes lignes directrices (y compris toute version électronique mise à jour des présentes lignes directrices) ou à une recommandation formulée au titre de l'article 5 du règlement «Modifications», et que l'État membre de référence ou l'autorité nationale compétente, selon le cas, est d'avis qu'elle est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament, le titulaire et les États membres concernés, selon le cas, en sont immédiatement informés. Dans un tel cas, le titulaire est invité à modifier sa demande et à la compléter conformément aux exigences applicables à une modification majeure de type II. Une fois reçue la demande de modification révisée et conforme, la procédure d'évaluation d'une modification majeure de type II est lancée (voir section 2.3.2).

Lorsque l'État membre de référence ou l'autorité nationale compétente, selon le cas, estime que la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB, il/elle informe le titulaire du résultat de la validation et du lancement de la procédure.

Dans les 30 jours qui suivent la date de l'accusé de réception de la notification conforme et de la notification du lancement de la procédure, l'autorité compétente informe le titulaire du résultat de celle-ci. Si l'autorité compétente n'a pas informé le titulaire du résultat de la procédure dans les 30 jours suivant son lancement, la notification est réputée acceptée.

Si la notification n'est pas acceptée, le titulaire peut être invité à la modifier dans les 30 jours afin de tenir compte des motifs de rejet invoqués. Si le titulaire ne le fait pas, la modification est réputée rejetée.

Dans les 30 jours suivant la réception de la notification modifiée, l'État membre de référence ou l'autorité nationale compétente, selon le cas, fait savoir au titulaire si il/elle accepte ou rejette la modification, en motivant toute décision défavorable. Selon le cas, les États membres concernés en sont informés.

Lorsqu'un groupe de modifications mineures est présenté dans une notification unique, l'État membre de référence ou l'autorité nationale compétente, selon le cas, signale au titulaire et aux autres États membres concernés les modifications qui ont été acceptées ou rejetées. Le titulaire peut retirer des modifications particulières de ce groupe de modifications au cours de la procédure, avant que l'État membre de référence ou l'autorité nationale compétente n'ait achevé l'examen.

Si nécessaire, les autorités compétentes modifient l'autorisation de mise sur le marché dans un délai de six (6) mois à compter de la clôture de la procédure. Toutefois, les modifications mineures de type IB acceptées peuvent être mises en œuvre sans attendre la modification de l'autorisation de mise sur le marché.

2.2.3. **Examen des modifications mineures de type IB dans le cadre de la procédure centralisée**

L'Agence traite les notifications d'une modification mineure de type IB comme suit:

Dans un délai de sept (7) jours, l'Agence vérifie si la modification proposée peut être considérée comme une modification mineure de type IB et si la notification est valide (ci-après la «validation»), avant le lancement de la procédure.

Lorsque la modification proposée n'est pas considérée ou classée comme une modification mineure de type IB conformément à l'annexe des présentes lignes directrices (y compris toute version électronique mise à jour des présentes lignes directrices) ou à une recommandation formulée au titre de l'article 5 du règlement «Modifications», et que l'Agence est d'avis qu'elle est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament, le titulaire est informé de la décision défavorable. Dans un tel cas, le titulaire est invité à modifier sa demande et à la compléter conformément aux exigences applicables à une modification majeure de type II. Une fois reçue la demande de modification révisée et conforme, la procédure d'évaluation d'une modification majeure de type II est lancée (voir section 2.3.5).

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

Le rapporteur participe à l'évaluation de la notification de la modification mineure de type IB.

Dans les 30 jours qui suivent la date de l'accusé de réception de la notification conforme et de la notification du lancement de la procédure, l'Agence informe le titulaire du résultat de celle-ci. Si l'Agence n'a pas informé le titulaire du résultat de la procédure dans les 30 jours suivant son lancement, la notification est réputée acceptée.

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

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

Lorsqu'un groupe de modifications mineures est présenté dans une notification unique, l'Agence signale au titulaire les modifications qui ont été acceptées ou rejetées. Le titulaire peut retirer des modifications particulières de ce groupe de modifications au cours de la procédure, avant que l'Agence n'ait achevé son évaluation.

Lorsque l'Agence émet un avis positif et que la modification en question a une incidence sur les termes de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, l'Agence en informe la Commission et lui transmet les documents pertinents. Si nécessaire, la Commission modifie l'autorisation de mise sur le marché dans les douze mois. Toutefois, les modifications mineures de type IB acceptées peuvent être mises en œuvre sans attendre la modification de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché. Les modifications convenues figurent dans les annexes de toute procédure réglementaire, en cours ou ultérieure, qui rend nécessaire l'adoption d'une décision de la Commission.

2.3. ***Modifications majeures de type II***

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

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

2.3.1. **Demandes de modifications majeures de type II**

Les notifications de modifications majeures de type II doivent être présentées simultanément par le titulaire à toutes les autorités compétentes.

2.3.1.1. *Groupes*

Les titulaires peuvent regrouper dans une demande unique plusieurs modifications majeures de type II concernant la même autorisation de mise sur le marché, ou bien regrouper une ou plusieurs modifications majeures de type II avec d'autres modifications mineures concernant la même autorisation de mise sur le marché, pour autant que ce regroupement corresponde à l'un des cas visés à l'annexe III du règlement «Modifications» ou qu'un accord à cet effet ait été passé au préalable avec l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence, selon le cas.

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

2.3.1.2. *Répartition des tâches*

Lorsque la même modification majeure de type II ou le même groupe de modifications, comme expliqué précédemment, concerne plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire, ce dernier doit présenter les modifications en question au moyen d'une demande unique dans le cadre de la procédure de répartition des tâches (voir section 3 relative à la répartition des tâches). Si une présentation a été faite pour une ou plusieurs modifications mais n'inclut pas toutes les autorisations de mise sur le marché concernées et détenues par le même titulaire dans une demande unique au titre de la procédure de répartition des tâches, le titulaire modifie sa demande.

2.3.2. **Examen des modifications majeures de type II dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure purement nationale**

Toute demande de modification de type II reçue est traitée comme suit:

Avant le lancement de la procédure de référence, l'État membre de référence ou l'autorité nationale compétente, selon le cas, accuse réception d'une demande conforme de modification majeure de type II. Le titulaire et les autres États membres concernés, selon le cas, sont également informés du calendrier avant le début de la procédure.

Dans le cas de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'État membre de référence établit un projet de rapport d'évaluation et une décision concernant la demande conformément au calendrier indiqué. Ces documents sont ensuite communiqués au titulaire, pour information, et aux autres États membres concernés, qui transmettent leurs observations à l'État membre de référence dans les délais fixés dans le calendrier.

Au cours de la procédure, l'État membre de référence ou l'autorité nationale compétente, selon le cas, peut demander au titulaire de fournir des informations complémentaires, auquel cas la procédure est suspendue jusqu'à ce que les informations aient été reçues.

2.3.3. **Résultat de l'examen d'une modification de type II dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle**

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

Dans un délai de 30 jours à compter de la réception du rapport d'évaluation et de la décision, les autres États membres concernés reconnaissent la décision et en informent l'État membre de référence, sauf si la possibilité d'un risque grave pour la santé publique empêche un État membre concerné de le faire. L'État membre en question doit en informer l'État membre de référence dans un délai de 30 jours et motiver sa position de manière circonstanciée.

L'État membre de référence soumet alors la demande au groupe de coordination aux fins de l'application de l'article 29, paragraphes 3, 4 et 5, de la directive 2001/83/CE aux points de désaccord et en informe le titulaire, ainsi que les autres États membres concernés. Le titulaire n'est pas habilité à lancer une procédure de saisine du groupe de coordination.

Lorsqu'une demande concernant un groupe de modifications comprenant au moins une modification majeure de type II est soumise au groupe de coordination, la décision concernant les modifications qui ne font pas l'objet de la saisine est suspendue jusqu'à la clôture de la procédure de saisine. Ce principe s'applique également aux saisines du comité des médicaments à usage humain (ci-après le «comité») en vertu des articles 32 à 34 de la directive 2001/83/CE. Toutefois, seules les modifications pour lesquelles la possibilité d'un risque grave pour la santé humaine a été détectée (et non l'ensemble du groupe de modifications) sont examinées par le groupe de coordination et, le cas échéant, par le comité.

L'État membre de référence avise le titulaire et les autres États membres concernés de l'acceptation ou du rejet de la modification, en motivant toute décision défavorable.

Lorsque plusieurs modifications majeures de type II, ou des modifications majeures de type II regroupées avec d'autres modifications mineures, sont soumises au moyen d'une demande unique, l'État membre de référence signale au titulaire et aux autres États membres concernés les modifications qui ont été acceptées ou rejetées. Le titulaire peut retirer des modifications particulières de ce groupe de modifications au cours de la procédure, avant que l'État membre de référence n'ait achevé la procédure.

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

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

Les modifications relatives à des questions de sécurité doivent être mises en œuvre immédiatement.

2.3.4. **Résultat de l'examen d'une modification majeure de type II dans le cadre de la procédure purement nationale**

Après réception de la réponse du titulaire, l'autorité nationale compétente prend sa décision concernant la demande et indique au titulaire si la modification a été acceptée ou rejetée, en motivant toute décision défavorable.

Lorsque plusieurs modifications majeures de type II, ou des modifications majeures de type II regroupées avec d'autres modifications mineures, sont soumises au moyen d'une demande unique, l'autorité nationale compétente signale au titulaire les modifications qui ont été acceptées ou rejetées. Le titulaire peut retirer des modifications particulières de ce groupe de modifications au cours de la procédure, avant que l'autorité nationale compétente n'ait achevé son évaluation.

Après avoir accepté la modification, l'autorité compétente de l'État membre modifie, si nécessaire, l'autorisation de mise sur le marché en conséquence dans un délai de deux mois, pour autant qu'elle ait reçu les documents nécessaires à la modification de cette autorisation.

La modification majeure de type II acceptée peut être mise en œuvre après que le titulaire a été informé de l'acceptation de cette modification par l'autorité nationale compétente, pour autant que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis.

Les modifications relatives à des questions de sécurité doivent être mises en œuvre immédiatement.

2.3.5. **Examen d'une modification majeure de type II dans le cadre de la procédure centralisée**

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

L'Agence accuse réception d'une demande conforme de modification majeure de type II avant le début de la procédure. Le titulaire est informé du calendrier au début de la procédure.

L'Agence élabore un rapport d'évaluation et un avis sur la demande. Au cours de la procédure, l'Agence peut demander au titulaire de fournir des informations complémentaires, auquel cas la procédure est suspendue jusqu'à ce que les informations aient été reçues.

Les délais d'évaluation des réponses par le comité dépendent de la complexité et de la quantité de données à fournir au titulaire. Le calendrier de l'évaluation est mis à disposition sur le site internet de l'Agence.

Une explication orale peut être donnée à la demande du comité ou du titulaire, s'il y a lieu.

2.3.6. **Résultat de l'examen d'une modification majeure de type II dans le cadre de la procédure centralisée**

Une fois qu'un avis a été adopté, l'Agence indique au titulaire, dans un délai de 15 jours, si l'avis est favorable ou non, en motivant tout avis défavorable.

Lorsque plusieurs modifications majeures de type II, ou des modifications majeures de type II regroupées avec d'autres modifications mineures, sont soumises au moyen d'une demande unique, l'Agence émet un avis sur le résultat de la procédure. Cet avis comprend une liste des modifications jugées non acceptables. Le titulaire peut retirer des modifications particulières de ce groupe de modifications au cours de la procédure, avant que l'Agence n'ait adopté l'avis.

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

Si l'Agence émet un avis favorable et si la modification en question a une incidence sur les termes de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, l'Agence fait part à la Commission de son avis et des motifs qui le fondent, et lui envoie les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché.

En ce qui concerne les cas visés à l'article 23, paragraphe 1 *bis*, du règlement «Modifications», la Commission modifie l'autorisation de mise sur le marché dans un délai de deux mois à compter de la réception de l'avis et des informations utiles.

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

Une modification majeure de type II acceptée qui nécessite une modification, dans les deux mois, de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché ne peut être mise en œuvre qu'une fois le titulaire informé de la décision de la Commission. Lorsque l'adaptation de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché n'est pas requise dans les deux mois ou lorsque la modification acceptée n'a pas d'incidence sur les termes de cette décision, la modification en question peut être mise en œuvre après que l'Agence a avisé le titulaire de son avis favorable.

Les modifications relatives à des questions de sécurité doivent être mises en œuvre immédiatement.

2.4. ***Extensions***

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

Les demandes d'extension doivent être présentées simultanément par le titulaire à toutes les autorités compétentes.

Les titulaires peuvent regrouper plusieurs extensions dans une demande unique, ou bien regrouper une ou plusieurs extensions avec d'autres modifications concernant la même autorisation de mise sur le marché, pour autant que ce regroupement corresponde à l'un des cas visés à l'annexe III du règlement «Modifications» ou qu'un accord à cet effet ait été passé au préalable avec l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence, selon le cas. Le règlement «Modifications» ne prévoit pas le recours à la procédure de répartition des tâches dans le cas des demandes d'extension.

2.5. *Actualisation annuelle de vaccins antigrippaux humains et de vaccins contre le coronavirus humain*

La présente rubrique donne des orientations concernant l'application des articles 12, 13 *septies* et 18 du règlement «Modifications», aux fins de l'actualisation annuelle des demandes relatives aux vaccins antigrippaux humains.

Une procédure de modification spéciale accélérée est disponible pour traiter le changement annuel des substances actives dans le cadre de l'actualisation annuelle d'un vaccin antigrippal humain et suivre la recommandation de l'Union relative à la composition des vaccins contre les souches du virus de la grippe humaine pour la saison suivante.

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

La procédure accélérée comporte deux étapes: la première consiste à évaluer les éléments de données administratives et qualitatives, tels que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice, ainsi que la documentation chimique, pharmaceutique et biologique; la seconde consiste à examiner toute donnée supplémentaire.

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

Au besoin, une procédure d'actualisation annuelle des vaccins contre le coronavirus humain sera établie par l'Agence. Cette procédure s'applique après la publication d'une annonce sur le site internet de l'Agence. L'annonce mentionne également les détails de la procédure, y compris le calendrier d'introduction d'une demande.

Les vaccins contre la grippe humaine et le coronavirus humain peuvent être actualisés en dehors de la procédure annuelle. Dans un tel cas, il convient de contacter à l'avance l'autorité compétente pour examiner cette ligne d'action, l'ensemble des données (y compris la structure et le contenu du module 3) et le calendrier.

En outre, l'article 21 du règlement «Modifications» prévoit une procédure spéciale d'urgence en cas de pandémie de grippe humaine ou de coronavirus humain, telle que reconnue par la Commission, conformément au règlement (UE) 2022/2371 du Parlement européen et du Conseil ([12]) (voir la section 2.6).

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

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

2.5.2. **Examen des demandes de modifications pour l'actualisation annuelle des vaccins antigrippaux humains dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle**

L'État membre de référence traite les demandes d'actualisation annuelle comme suit:

L'État membre de référence accuse réception d'une demande conforme dans un délai de sept (7) jours et informe le titulaire et les États membres concernés du lancement de la procédure.

([12]) Règlement (UE) 2022/2371 du Parlement européen et du Conseil du 23 novembre 2022 concernant les menaces transfrontières graves pour la santé et abrogeant la décision n° 1082/2013/UE (JO L 314 du 6.12.2022, p. 26, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj).

L'État membre de référence élabore un rapport d'évaluation et une décision concernant la demande, en prenant d'abord en considération les données administratives et qualitatives. L'État membre de référence doit envoyer l'évaluation et le projet de décision dans un délai de 45 jours, comme le prévoit le règlement «Modifications». En conséquence, afin de laisser suffisamment de temps pour l'évaluation de données supplémentaires (telles que les données cliniques et les données de stabilité), l'État membre de référence est supposé achever son évaluation des données administratives et qualitatives dans un délai de 30 jours à compter de la réception d'une demande conforme.

L'État membre de référence peut demander au titulaire de fournir des informations complémentaires, telles que des données cliniques ou des données de stabilité, auquel cas il en informe les autres États membres concernés. Lorsqu'une demande d'informations supplémentaires est envoyée au titulaire, la procédure est suspendue jusqu'à réception des informations demandées.

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

2.5.3. **Examen des demandes de modifications pour l'actualisation annuelle des vaccins antigrippaux humains dans le cadre de la procédure purement nationale**

L'autorité nationale compétente traite les demandes de modification annuelle des vaccins antigrippaux humains comme suit:

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

Au cours de la période d'évaluation, l'autorité nationale compétente peut demander au titulaire de fournir des informations complémentaires, telles que des données cliniques ou des données de stabilité, auquel cas la procédure est suspendue jusqu'à réception des informations demandées.

Dans les 45 jours suivant la réception d'une demande conforme, l'autorité nationale compétente termine l'évaluation et prend sa décision concernant la demande, et indique au titulaire si la modification a été acceptée ou rejetée, en motivant toute décision défavorable.

2.5.4. **Examen des demandes de modifications pour l'actualisation annuelle des vaccins antigrippaux humains et des vaccins contre le coronavirus humain dans le cadre de la procédure centralisée**

L'Agence traite les demandes relatives à l'actualisation annuelle des vaccins antigrippaux humains comme suit:

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

L'Agence dispose d'un délai maximal de 55 jours à compter du lancement de la procédure pour examiner la demande. Elle établit un rapport d'évaluation et rend un avis sur la demande. L'Agence peut demander au titulaire de fournir des informations complémentaires, telles que des données cliniques ou des données de stabilité, auquel cas la procédure est suspendue jusqu'à réception des informations demandées.

Si nécessaire, sur la base de l'avis de l'Agence, la Commission peut modifier la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché.

Dans le cas d'un vaccin contre le coronavirus humain, cette procédure peut être mise en œuvre après publication d'une annonce sur le site internet de l'Agence. L'annonce contient les détails de la procédure, y compris le calendrier d'introduction d'une demande. En l'absence d'une telle procédure spéciale, il convient de traiter toute actualisation d'un vaccin contre le coronavirus humain conformément aux orientations figurant à la section 2.6.

2.6. ***Vaccins humains visant à faire face à une urgence de santé publique possible ou reconnue dans l'Union***

En vertu des annexes I et II du règlement «Modifications», il est possible de modifier la substance active des vaccins autorisés contre la grippe humaine et le coronavirus humain ou de tout autre vaccin à usage humain susceptible de répondre à une urgence de santé publique dans l'Union européenne.

Comme indiqué à l'annexe II, de telles modifications relèvent de la catégorie des modifications majeures de type II.

Il est conseillé aux détenteurs de contacter au préalable l'Agence ou, selon le cas, l'État membre de référence ou l'autorité nationale compétente, afin d'examiner le caractère approprié de la modification de la substance active, compte tenu (i) de la situation épidémiologique, (ii) du niveau d'urgence, (iii) de l'ensemble des données, y compris la structure du module 3, et (iv) des délais.

Toute autre modification de vaccins autorisés contre la grippe humaine et le coronavirus, ou de tout autre vaccin à usage humain susceptible de répondre à une urgence de santé publique dans l'Union, qui n'est pas directement liée aux changements apportés à la substance active, suit les procédures de modification correspondantes énoncées dans d'autres sections des présentes lignes directrices. En ce qui concerne les vaccins contre le coronavirus ou tout autre vaccin à usage humain susceptible de répondre à une urgence de santé publique dans l'Union, il est possible d'intégrer la substance active dans la même autorisation de mise sur le marché, sous réserve de l'accord des autorités compétentes. En conséquence, différentes versions du vaccin peuvent coexister (par exemple, différents sérotypes, souches, antigènes ou séquences codantes ou différentes combinaisons de sérotypes, souches, antigènes ou séquences codantes).

Afin de pouvoir dûment distinguer les différentes versions du vaccin et de faciliter la traçabilité et la surveillance en matière de pharmacovigilance, les titulaires incluent des qualificatifs ou des abréviations dans la dénomination de fantaisie. En outre, dans le cas de la coexistence susmentionnée, la différenciation dans l'emballage des différentes versions du vaccin revêt une importance capitale.

En vertu de l'article 21 du règlement «Modifications», en cas d'urgence de santé publique reconnue par la Commission en vertu du règlement (UE) 2022/2371, lorsque certaines données pharmaceutiques, cliniques ou non cliniques font défaut, l'autorité compétente peut, à titre exceptionnel et provisoire, accepter une modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un vaccin à usage humain relatif à l'agent pathogène à l'origine de l'urgence de santé publique.

2.7. *Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité*

En vertu de l'article 22 du règlement «Modifications», en cas de risque pour la santé publique engendré par un médicament, le titulaire peut prendre des «mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité», à titre provisoire.

Il s'agit d'un changement provisoire des termes de l'autorisation de mise sur le marché, rendu nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament. Ces changements urgents doivent ensuite être officialisés au moyen d'une modification correspondante de l'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire doit immédiatement informer toutes les autorités compétentes des restrictions à mettre en place.

Si aucune objection n'a été soulevée par l'autorité compétente dans les 24 heures suivant la réception de ces informations, les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité sont réputées acceptées. Elles doivent être mises en œuvre dans un délai convenu entre l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence, d'une part, et le titulaire, d'autre part.

Des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité peuvent également être imposées par la Commission, s'agissant des médicaments autorisés selon la procédure centralisée, ou par les autorités compétentes des États membres en cas de risque pour la santé publique lié à des médicaments.

La demande de modification correspondant aux mesures de restriction urgentes en question, qu'elles aient été demandées par le titulaire ou imposées par la Commission ou les autorités compétentes des États membres, doit être soumise par le titulaire le plus rapidement possible à toutes les autorités compétentes, et au plus tard dans un délai de 15 jours.

2.8. ***Déclaration de conformité au titre du règlement pédiatrique***

Le règlement (CE) nº 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique ([13]) (ci-après le «règlement pédiatrique») prévoit l'octroi de récompenses à la réception de la déclaration de conformité, lorsqu'un plan d'investigation pédiatrique a été mené à bien et que les résultats des études en question figurent dans les informations «produit»:

— en vertu de l'article 36, paragraphe 1, du règlement pédiatrique, le titulaire d'un certificat complémentaire de protection a droit à une prorogation de six mois de la période visée au règlement (CE) nº 469/2009 du Parlement européen et du Conseil ([14]) sous certaines conditions, dont l'inclusion, dans l'autorisation de mise sur le marché, de la déclaration visée à l'article 28, paragraphe 3, du règlement pédiatrique (ci-après la «déclaration de conformité»);

— en vertu de l'article 37 du règlement pédiatrique, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament orphelin a droit à une prorogation de dix à douze ans de la période visée à l'article 8, paragraphe 1, du règlement (CE) nº 141/2000 du Parlement européen et du Conseil ([15]), sous certaines conditions, dont l'inclusion de la déclaration de conformité dans l'autorisation de mise sur le marché.

Lorsqu'un médicament a été autorisé, l'article 23 *bis* du règlement «Modifications» prévoit une procédure permettant d'inclure une déclaration de conformité dans l'autorisation de mise sur le marché, une fois que les obligations prévues par le règlement pédiatrique ont été respectées. La déclaration de conformité doit être incluse dans une demande de modification pertinente, par exemple la présentation des résultats des études du plan d'investigation pédiatrique, une fois ce plan terminé, à l'autorité compétente. Après avoir vérifié que toutes les conditions requises sont réunies, l'autorité compétente se charge d'inclure la déclaration de conformité dans le dossier technique de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans un souci de sécurité juridique, l'autorité compétente fournit au titulaire une confirmation que la déclaration a été incluse dans le dossier technique dans les 30 jours qui suivent l'achèvement de l'évaluation s'y rapportant.

3. ORIENTATIONS CONCERNANT LA PROCÉDURE DE RÉPARTITION DES TÂCHES

En vertu de l'article 20 du règlement «Modifications», les titulaires sont tenus de présenter dans une demande unique la même modification mineure de type IB, la même modification majeure de type II ou le même groupe de modifications correspondant à l'un des cas énumérés à l'annexe III du règlement «Modifications» ou convenus avec l'État membre de référence, l'autorité nationale compétente ou l'Agence (selon le cas), qui ne contient aucune extension et qui concerne plusieurs autorisations de mise sur le marché dans plusieurs États membres, détenues par le même titulaire et accordées selon la procédure nationale, la procédure de reconnaissance mutuelle, la procédure décentralisée ou centralisée, ou n'importe quelle combinaison de celles-ci.

Une procédure de répartition des tâches a été instituée pour éviter la duplication des travaux d'évaluation de ces modifications: celles-ci sont examinées par une seule autorité, appelée «autorité de référence», pour le compte des autres autorités concernées. Lorsqu'au moins une autorisation de mise sur le marché accordée selon la procédure centralisée est concernée, l'autorité de référence est l'Agence. Si aucune autorisation de mise sur le marché accordée selon la procédure centralisée n'est concernée par la répartition des tâches, l'autorité de référence est choisie par le titulaire. Si aucune des autorités compétentes proposées par le titulaire n'accepte d'agir en qualité d'autorité de référence, le groupe de coordination choisit l'autorité de référence.

([13]) Règlement (CE) nº 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) nº 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) nº 726/2004 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj).

([14]) Règlement (CE) nº 469/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments (JO L 152 du 16.6.2009, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2009/469/oj).

([15]) Règlement (CE) nº 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (JO L 18 du 22.1.2000, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj).

Pour qu'il soit possible de recourir à la procédure de répartition des tâches, la même modification doit s'appliquer aux différents médicaments concernés, sans nécessiter d'évaluation — ou seulement une évaluation limitée — de l'incidence possible spécifique à un médicament. Aussi, lorsque la «même» modification à apporter à différentes autorisations de mise sur le marché nécessite la présentation de données individuelles à l'appui pour les médicaments spécifiques concernés ou la réalisation d'une évaluation distincte par produit, cette modification ne peut pas être examinée dans le cadre de la procédure de répartition des tâches.

Dans des cas justifiés et avec l'accord des autorités compétentes des États membres et de l'Agence, selon le cas, le titulaire peut également choisir de suivre la procédure de répartition des tâches énoncée à la présente section lorsqu'une modification mineure de type IB, une modification majeure de type II ou un groupe de modifications dont l'une au moins est une modification mineure de type IB ou une modification majeure de type II, ne contenant aucune extension, se rapporte à plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par plusieurs titulaires dans plusieurs États membres.

3.1. ***Demande de modifications dans le cadre de la répartition des tâches***

Toute modification ou tout groupe de modifications soumis dans le cadre de la procédure de répartition des tâches est à présenter selon les indications figurant à la section 2 ci-dessus, sous la forme d'un dossier unique englobant toutes les modifications envisagées pour tous les médicaments concernés.

Les demandes relevant de la procédure de répartition des tâches doivent être présentées à toutes les autorités compétentes.

Les procédures de répartition des tâches respectent la période d'évaluation du type de modification qui appartient à la catégorie la plus élevée.

3.2. ***Examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autres que ceux autorisés selon la procédure centralisée***

Lorsqu'une procédure de répartition des tâches à venir n'a pas d'incidence sur une autorisation centralisée de mise sur le marché, le titulaire en informe l'autorité compétente de l'État membre choisie comme autorité de référence avant de présenter la demande de répartition des tâches. L'autorité choisie confirme au titulaire qu'elle accepte d'agir en qualité d'autorité de référence. En vertu de l'article 20, paragraphe 3, troisième alinéa, du règlement «Modifications», le groupe de coordination peut, sur demande, désigner une autre autorité compétente pour assister l'autorité de référence. Si aucune des autorités compétentes proposées par le titulaire n'accepte d'agir en qualité d'autorité de référence, l'autorité de référence est choisie par le groupe de coordination.

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

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

L'autorité de référence rédige un projet d'avis selon ce calendrier et le transmet aux autres États membres concernés, ainsi qu'au titulaire, pour information. Les autres États membres concernés font alors part de leurs observations dans le délai prévu par le calendrier.

Au cours de la procédure, l'autorité de référence peut demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de fournir des informations complémentaires, auquel cas la procédure est suspendue jusqu'à ce que les informations aient été reçues.

3.3. ***Résultat de l'examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autres que ceux autorisés selon la procédure centralisée***

Après avoir reçu les réponses du titulaire à la demande d'informations complémentaires, l'autorité de référence rend son avis sur la demande et en informe les autres États membres concernés ainsi que le titulaire.

En cas d'avis favorable, la liste des modifications qui ne sont pas considérées comme acceptables est annexée à l'avis en question. En cas d'avis défavorable, celui-ci doit être motivé.

Le cas échéant, les autres États membres concernés prennent acte de l'avis dans un délai de 30 jours à compter de sa réception et en informent l'autorité de référence, sauf si la possibilité d'un risque grave pour la santé publique empêche un État membre de reconnaître cet avis. Dans un tel cas, l'État membre en question informe l'autorité de référence et motive sa position de manière détaillée dans un délai de 30 jours à compter de la réception de l'avis.

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

En cas de saisine du CMDh, la procédure concernant la décision relative à la demande de répartition des tâches est suspendue jusqu'à l'adoption d'une décision sur la procédure de saisine. Ce principe s'applique également aux saisines du comité en vertu des articles 32 à 34 de la directive 2001/83/CE.

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

Une modification mineure de type IB acceptée dans le cadre d'une procédure de répartition des tâches peut être mise en œuvre une fois que l'autorité de référence a émis un avis favorable.

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

3.4. *Examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autorisés selon la procédure centralisée*

Lorsqu'une procédure de répartition des tâches à venir a une incidence sur une autorisation centralisée de mise sur le marché, le titulaire en informe l'Agence avant de présenter la demande de répartition des tâches.

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

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

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

Au cours de la procédure, l'Agence peut demander des informations complémentaires, auquel cas la procédure est suspendue jusqu'à la réception de ces informations. Une explication orale peut être donnée à la demande du comité compétent ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, s'il y a lieu.

3.5. *Résultat de l'examen des demandes de répartition des tâches portant sur des médicaments autorisés selon la procédure centralisée*

À l'issue de la procédure, l'Agence adopte un avis sur la demande, ainsi que le rapport d'évaluation. L'Agence en informe le titulaire et les États membres concernés. En cas de désaccord sur l'avis, le titulaire peut demander un réexamen de celui-ci conformément à la procédure décrite à l'article 9, paragraphe 2, du règlement (CE) nº 726/2004.

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

Si l'Agence considère que certaines modifications ne sont pas acceptables, la liste de ces dernières doit être annexée à l'avis. Les modifications peuvent être considérées comme acceptables pour certains des médicaments en question.

À la réception d'un avis favorable des États membres concernés ou de la Commission, les mesures suivantes sont prises:

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

Les modifications mineures de type IB, à l'exception de celles qui sont regroupées avec des modifications majeures de type II, peuvent être mises en œuvre dès la réception de l'avis favorable de l'Agence.

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

— en ce qui concerne les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, dès réception de l'avis et des informations pertinentes, la Commission modifie l'autorisation de mise sur le marché dans un délai de deux mois dans les cas visés à l'article 23, paragraphe 1 *bis*, du règlement «Modifications». En ce qui concerne les autres modifications, la Commission modifie la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché dans les douze mois.

Les modifications mineures de type IB, à l'exception de celles qui sont regroupées avec des modifications majeures de type II, peuvent être mises en œuvre dès la réception de l'avis favorable de l'Agence.

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

4. ANNEXE

L'annexe comprend quatre chapitres consacrés aux modifications suivantes: E) modifications administratives, Q) modifications qualitatives, C) modifications liées à la sécurité, à l'efficacité et à la pharmacovigilance et M) modifications spécifiques dans les dossiers permanents du plasma et les dossiers permanents de l'antigène vaccinant.

Lorsqu'il doit être fait référence à une modification spécifique dans l'annexe, la modification concernée doit être citée à l'aide des éléments qui conviennent selon la structure suivante: X.N.x.n («code de la modification»)

— X fait référence à la lettre majuscule désignant le chapitre de l'annexe dans lequel la modification est incluse (par exemple E, Q, C or M),

— N fait référence au chiffre romain désignant la section du chapitre dans laquelle la modification est incluse (par exemple I, II, III…),

— x fait référence à la lettre désignant la sous-section du chapitre dans laquelle la modification est incluse (par exemple a, b, c…),

— n fait référence au numéro attribué à une modification spécifique dans l'annexe (par exemple 1, 2, 3…).

Pour chaque chapitre, l'annexe comporte:

— une liste des modifications à classer en tant que modifications mineures de type IA ou modifications majeures de type II, conformément aux définitions de l'article 2 et de l'annexe II du règlement «Modifications». Il est également précisé quelles modifications mineures de type IA nécessitent une notification immédiate conformément à l'article 8, paragraphe 1, à l'article 13 *bis*, paragraphe 1, et à l'article 14, paragraphe 1, du règlement «Modifications»,

— une liste des modifications devant être considérées comme des modifications mineures de type IB. Conformément à l'article 3 du règlement «Modifications», cette catégorie s'applique par défaut. Par conséquent, l'annexe ne constitue pas une liste exhaustive pour cette catégorie de modifications.

L'annexe ne traite pas de la classification des extensions, qui 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 n'est pas considérée comme telle.

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

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

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

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

En ce qui concerne l'ensemble des données, les données justificatives pertinentes pour les modifications mineures de type IB et les modifications majeures de type II dépendront de la nature particulière de la modification.

En cas de modification de l'indication thérapeutique, de la posologie ou de la dose journalière maximale, la documentation relative à la qualité doit être revue. Toute modification de la documentation relative à la qualité, découlant, par exemple, de la nécessité de modifier les limites d'impureté, nécessitera la présentation d'une demande de modification de la qualité appropriée, conformément au chapitre Q de l'annexe.

En outre, si une modification entraîne la révision des informations «produit», cette révision est considérée comme faisant partie intégrante de la modification. Dans ce cas, les informations «produit» actualisées doivent être jointes à la demande, accompagnées des traductions correspondantes. Des échantillons ou des maquettes doivent être fournis aux États membres concernés, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence, selon le cas.

Lorsqu'il est fait référence à l'«édition actuelle» dans le dossier d'un médicament autorisé, il n'est pas nécessaire d'informer les autorités compétentes de la publication d'une monographie actualisée de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre. Il est rappelé aux titulaires que la mise en conformité avec la monographie actualisée doit être effectuée dans les six (6) mois.

Les références, dans l'annexe, aux monographies de la pharmacopée européenne ne concernent que les monographies de substances actives ou d'excipients ou les monographies générales, c'est-à-dire que les monographies de produits finis sont exemptées.

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

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

Dans l'annexe, on entend par «modifications du dossier d'autorisation de mise sur le marché», sauf indication contraire, les ajouts, remplacements ou suppressions. Les changements purement rédactionnels ne font généralement pas l'objet d'une modification séparée. Toutefois, ils peuvent être inclus dans une modification de la partie concernée du dossier. En pareil cas, ces changements doivent être clairement signalés dans le formulaire de demande: les changements rédactionnels doivent être accompagnés d'une déclaration attestant que lesdits changements n'entraînent pas de modification du contenu de la partie du dossier en question allant au-delà de la modification présentée. Il est à noter que les changements rédactionnels englobent la suppression de textes obsolètes ou redondants mais non la suppression d'attributs de spécification ou de descriptifs de fabrication.

Informations complémentaires:

— règlement (CE) nº 1234/2008 de la Commission

— orientations de l'EMA concernant la procédure relative aux modifications

— orientations du CMDh concernant la procédure relative aux modifications

ANNEXE

	Nature et ampleur des modifications	Modification	Page
E.	MODIFICATIONS ADMINISTRATIVES	1-5	28
Q.	MODIFICATIONS QUALITATIVES		30
Q.I.	**Substance active**		30
	(a) Fabrication	1-6	31
	(b) Contrôle de la substance active	1-3	39
	(c) Système de fermeture du contenant	1-4	43
	(d) Stabilité	1	46
	(e) Outils de réglementation supplémentaires	1-8	47
Q.II.	**Produit fini**		51
	(a) Description et composition	1-6	51
	(b) Fabrication	1-5	57
	(c) Contrôle des excipients	1-4	65
	(d) Contrôle du produit fini	1-3	69
	(e) Système de fermeture du contenant	1-8	72
	(f) Stabilité	1	78
	(g) Outils de réglementation supplémentaires	1-8	80
	(h) Innocuité des agents adventices	1	83
Q.III.	**CEP/EST/monographies**	1-2	84
Q.IV.	**Dispositifs médicaux**	1-3	88
Q.V.	**Modifications d'une autorisation de mise sur le marché résultant d'autres procédures réglementaires**		91
	(a) DPP/DPAV	1-2	92
	(b) Saisine	1	94
C.	CHANGEMENTS CONCERNANT LA SÉCURITÉ, L'EFFICACITÉ ET LA PHARMACOVIGILANCE	1-12	93
M.	DPP/DPAV	1-16	99

E. MODIFICATIONS ADMINISTRATIVES

E.1

E.1	**Changement dans la dénomination (de fantaisie) du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée	1	1, 2	IA_{IN}
(b)	pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale		2	IB
Conditions				
1.	La vérification par l'EMA de l'acceptabilité de la nouvelle dénomination s'est conclue par une réponse positive.			

E.1	**Changement dans la dénomination (de fantaisie) du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure

Documents

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

E.2

E.2	**Changement dans la dénomination de la substance active, d'un excipient, d'un dispositif médical (partie) ou d'un élément de conditionnement**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1	1, 2, 3	IA_{IN}

Conditions

1. La substance active/l'excipient/le dispositif médical/l'élément de conditionnement doit rester inchangé(e).

Documents

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

   Pour les dispositifs médicaux, le certificat «CE» actualisé et/ou la déclaration de conformité, si elle est disponible.
2. Informations «produit» révisées, selon ce qui convient.
3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier.

E.3

E.3	**Changement du code ATC**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1	1, 2	IA

Conditions

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

Documents

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

E.4

E.4	**Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, du titulaire du dossier permanent de la substance active (DPSA), du site de stockage de la banque de cellules primaires et/ou de cellules de travail, du site de fabrication d'une substance active, du produit intermédiaire ou du produit fini, du site de conditionnement primaire et/ou secondaire, du fabricant responsable de la libération des lots, du site de contrôle de la qualité et/ou du fournisseur d'un élément de conditionnement, d'un dispositif médical (partie), de la matière première, du réactif et/ou de l'excipient (si mentionné dans le dossier)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Le changement de nom et/ou d'adresse concerne le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	2	1, 2	IA_{IN}
(b)	Le changement de nom et/ou d'adresse concerne un ou plusieurs fabricants dont les activités comprennent la libération de lots du produit fini	1	1, 2	IA_{IN}
(c)	Le changement de nom et/ou d'adresse ne concerne pas un fabricant dont les activités comprennent la libération de lots du produit fini, ni le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	1	1, 2, 3	IA

Conditions

1. L'emplacement physique du site de fabrication concerné et toutes les opérations de fabrication doivent rester les mêmes.
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rester la même entité juridique.

Documents

1. Un document officiel émanant d'un organisme officiel compétent (par exemple, Chambre de commerce ou, à défaut, une autorité compétente) faisant apparaître le nouveau nom et/ou la nouvelle adresse, ou une copie de l'autorisation de fabrication modifiée, si elle est disponible.
2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier, y compris, si nécessaire, des informations révisées sur le produit.
3. En cas de changement concernant le nom du titulaire du dossier permanent de la substance active, la «lettre d'accès» actualisée.

E.5

E.5	**Suppression de sites de fabrication d'une substance active, d'une substance intermédiaire ou d'un produit fini, d'un site de stockage de la banque de cellules primaires et/ou de cellules de travail, d'un site de conditionnement primaire et/ou secondaire, d'un fabricant responsable de la libération des lots, d'un site de contrôle de la qualité et/ou d'un fournisseur d'éléments de conditionnement, de dispositifs médicaux (partie), de matières premières, de réactifs et/ou d'excipients (si mentionné dans le dossier)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1, 2	1	IA

Conditions

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

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier, y compris, si nécessaire, des informations révisées sur le produit.

Q. MODIFICATIONS QUALITATIVES

Q.I **Substance active**

Q.I.a) ***Fabrication***

Q.I.a.1

Q.I.a.1	**Changement du site de fabrication d'une matière première ou d'une substance intermédiaire utilisée dans le procédé de fabrication de la substance active, ou changement du site de fabrication de la substance active (y compris des sites de contrôle de la qualité, le cas échéant)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
Site de fabrication d'une substance active, d'une matière première ou d'une substance intermédiaire				
(a)	Ajout ou remplacement d'un site de fabrication d'une substance active ou d'une substance intermédiaire	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA_{IN}
(b)	Ajout ou remplacement d'un site de fabrication d'une substance active ou d'une substance intermédiaire nécessitant une actualisation significative de la section du dossier relative à la substance active concernée, par exemple lorsqu'il est recouru à une voie de synthèse ou à des conditions de fabrication sensiblement différentes, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes de la substance active, telles que le profil d'impureté qualitatif et/ou quantitatif nécessitant une qualification, ou des propriétés physico-chimiques ayant une incidence sur la biodisponibilité			II
(c)	Ajout ou remplacement d'un site de fabrication d'une matière première utilisée dans la fabrication de la substance active ou du réactif devant être mentionné dans le dossier	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
(d)	Ajout ou remplacement d'un site de fabrication — d'une substance active biologique, ou — d'une matière première/d'un réactif/d'une matière brute/d'une substance intermédiaire biologique utilisé(e) dans la fabrication d'une substance active biologique susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du produit fini, ou — d'une matière nécessitant une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST			II
(e)	Ajout ou remplacement d'un nouveau fournisseur de matières de départ végétales ou d'un nouveau site de fabrication de substances actives à base de plates utilisant la même production végétale ou une production végétale différente (c'est-à-dire des plantes cultivées ou sauvages)		1, 4, 5, 6, 7, 8	IB
(f)	Ajout d'un site de fabrication de la substance active qui est appuyé par un dossier permanent de la substance active (DPSA)			II
(g)	Ajout ou remplacement d'un site de fabrication chargé de la stérilisation de la substance active et qui utilise une méthode de la pharmacopée européenne		1, 2, 4, 9	IB
(h)	Ajout ou remplacement d'un site de fabrication chargé de la micronisation de la substance active	2, 4	1, 4, 5	IA

Q.I.a.1	**Changement du site de fabrication d'une matière première ou d'une substance intermédiaire utilisée dans le procédé de fabrication de la substance active, ou changement du site de fabrication de la substance active (y compris des sites de contrôle de la qualité, le cas échéant)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
Modalités des tests de contrôle de qualité de la substance active, de la matière première ou de la substance intermédiaire				
(i)	Ajout ou remplacement d'un site d'essais/de contrôle des lots de la substance active ou de la matière première/substance intermédiaire utilisée dans la fabrication d'une substance active biologique, qui applique une procédure d'analyse biologique/immunologique/immunochimique		1, 9, 10	IB
(j)	Ajout ou remplacement d'un site d'essais/de contrôle des lots — de la substance active ou — de la substance intermédiaire d'une substance active ou — d'une matière première d'une substance active biologique appliquant des procédures d'analyse physico-chimique et/ou microbiologique	5, 6	1	IA
Autres				
(k)	Ajout ou remplacement d'un site de stockage de la banque de cellules primaires et/ou des banques de cellules de travail	7	1	IA

Conditions

1.	Pour les matières premières, les spécifications et les procédures d'analyse sont identiques à celles déjà approuvées. Pour les substances intermédiaires et les substances actives, les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication et les procédures d'analyse), la méthode de préparation (y compris la taille des lots) et la voie de synthèse détaillée sont identiques à celles déjà approuvées. Pour les substances actives à base de plantes, l'origine géographique, la production de la matière de départ végétale ou de la substance végétale et la méthode de fabrication de la substance active à base de plantes sont les mêmes que celles déjà approuvées.
2.	La substance active n'est pas une substance biologique 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.	La spécification de la dimension des particules de la substance active et la procédure d'analyse correspondante restent inchangées.
5.	Le transfert de méthode de l'ancien au nouveau site a été effectué avec succès.
6.	La procédure d'analyse n'est pas une procédure biologique/immunologique/immunochimique.
7.	Pour la banque de cellules primaires et/ou les banques de cellules de travail, les conditions de stockage sont identiques à celles déjà approuvées.

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).
2.	Une déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (et du titulaire du DPSA, s'il y a lieu) attestant que la matière première (spécifications et procédures d'analyse) et la voie synthétique, les procédures de contrôle de la qualité ainsi que les spécifications de la substance active et de la substance intermédiaire utilisées dans le procédé de fabrication de la substance active sont les mêmes que celles déjà approuvées. Pour les substances actives à base de plantes, une déclaration attestant que l'origine géographique, la production de la matière de départ végétale ou de la substance végétale et le procédé de fabrication de la substance active à base de plantes sont les mêmes que ceux déjà approuvés.

Q.I.a.1	**Changement du site de fabrication d'une matière première ou d'une substance intermédiaire utilisée dans le procédé de fabrication de la substance active, ou changement du site de fabrication de la substance active (y compris des sites de contrôle de la qualité, le cas échéant)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	3. Soit un certificat EST de conformité à la pharmacopée européenne pour toute nouvelle source de matière soit, le cas échéant, une preuve documentaire que la source spécifique de la matière à risque du point de vue de l'EST a été évaluée précédemment par l'autorité compétente et satisfait aux critères de l'actuelle «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire». Les informations doivent comprendre les éléments suivants: le nom du fabricant, l'espèce et le tissu dont la matière est dérivée, le pays d'origine des animaux sources, l'utilisation et l'acceptation précédente. Pour la procédure centralisée, ces informations doivent figurer dans un tableau A EST (et B, le cas échéant) mis à jour.			
	4. Les données d'analyse des lots, sous forme de tableaux comparatifs, pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) (ou trois lots pour les substances biologiques, sauf justification contraire) de la substance active/matière première des fabricants/sites actuels et proposés.			
	5. Une déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'autorisation de fabrication mentionné dans la demande, lorsque la substance active est utilisée comme matière première, ainsi qu'une déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'autorisation de fabrication figurant dans la demande en tant que responsable de la libération des lots. Ces déclarations doivent préciser que le ou les fabricants de la substance active mentionnés dans la demande agissent en conformité avec les lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières. Une seule déclaration peut suffire dans certaines conditions (voir note sous la modification n° Q.II.b.1).			
	6. Le cas échéant, un engagement du fabricant de la substance active d'informer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout changement dans le procédé de fabrication, les spécifications et les procédures d'analyse de la substance active.			
	7. Pour les matières de départ végétales, une comparaison détaillée des spécifications et des caractéristiques qui sont essentielles à la qualité de la matière de départ végétale. Pour la substance active à base de plantes, une comparaison détaillée des spécifications et des caractéristiques qui sont essentielles à la qualité [par exemple, pour les extraits: mention de la matière de départ végétale (nom scientifique binominal et partie de la plante), de l'état physique, du solvant d'extraction (nature et concentration), du ratio drogue/extrait et indication du procédé de fabrication (y compris une comparaison de toutes les étapes de fabrication sous forme de tableau)].			
	8. Pour le fournisseur de matières de départ végétales, une déclaration GACP (bonnes pratiques agricoles et de récolte) du nouveau fournisseur (et une déclaration à jour de la personne qualifiée si le nouveau fournisseur participe également à la fabrication de la substance active à base de plantes).			
	9. Preuve valable que le site proposé respecte les bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les opérations de fabrication et/ou d'essai concernées: — Pour un site situé dans l'Union européenne/EEE: une copie de l'autorisation de fabrication actuelle ou, s'il n'existe pas d'autorisation de fabrication, un certificat de conformité aux BPF établi au cours des trois dernières années par l'autorité compétente concernée. Une référence à la base de données EudraGMP suffira. Pour un site établi dans un pays tiers où un accord de reconnaissance mutuelle sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou un autre type d'accord en la matière a été conclu entre le pays concerné et l'UE: une preuve de conformité aux BPF établie au cours des trois dernières années par l'autorité locale compétente concernée. — Dans le cas d'un site établi dans un pays tiers avec lequel aucun accord de reconnaissance mutuelle ou d'un autre type n'a été conclu en matière de BPF: un certificat de BPF délivré au cours des trois dernières années par un État membre de l'EEE. Une référence à la base de données EudraGMP suffira.			
	10. Les protocoles de transfert de la procédure d'analyse, conformément à l'article 6.39, chapitre 6, volume 4, Eudralex (qui prédéfinit les critères d'acceptation), de l'ancien site vers le nouveau site (ou le nouveau laboratoire d'essai).			

Q.I.a.2

Q.I.a.2	**Changement du procédé de fabrication de la substance active, de la substance intermédiaire d'une substance active ou des matières premières d'une substance active biologique**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement mineur dans le procédé de fabrication	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
(b)	Changement majeur dans le procédé de fabrication, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du produit fini			II
(c)	Changement de l'origine géographique d'une matière de départ végétale et/ou de la production d'une substance végétale		1, 2, 3, 4, 5	IB
(d)	Changement mineur de la partie confidentielle d'un dossier permanent de la substance active		1, 2, 3, 6	IB
(e)	Suppression d'un procédé de fabrication	6, 7	1	IA

Conditions

1.	Aucune altération du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif ou des propriétés physico-chimiques.
2.	Pour une substance active chimique: la voie de synthèse demeure inchangée, c'est-à-dire que les substances intermédiaires restent les mêmes et qu'il n'y a pas de nouveaux réactifs, catalyseurs ou solvants utilisés dans le procédé. Pour les substances actives à base de plantes: l'origine géographique, la production de la matière de départ végétale ou de la substance végétale et le procédé de fabrication de la substance active à base de plantes restent inchangés. Pour les substances actives/matières premières/substances intermédiaires biologiques: les étapes de fabrication restent les mêmes et aucun changement n'est apporté aux paramètres de fabrication (paramètres du procédé critiques et non critiques et contrôles en cours de fabrication), ni aux spécifications des matières premières, des substances intermédiaires ou de la substance active. Dans tous les cas: aucun changement n'est apporté au produit fini.
3.	Les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires restent inchangées.
4.	Le changement est entièrement décrit dans la partie ouverte (partie du demandeur) du dossier permanent de la substance active, le cas échéant.
5.	Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication, ni de préoccupations relatives à la stabilité, et n'est pas dû à un problème de sécurité ou de qualité.
6.	La suppression ne doit pas être due à des lacunes sérieuses liées à la fabrication.
7.	Il doit subsister au moins un procédé de fabrication, tel que précédemment autorisé.

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).
2.	Données d'analyse des lots (sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) de la substance active ou de la substance intermédiaire, selon ce qui convient, fabriqués selon le procédé actuel et le procédé proposé.
3.	Copie des spécifications approuvées de la substance active (annexée au formulaire de demande).

Q.I.a.2	**Changement du procédé de fabrication de la substance active, de la substance intermédiaire d'une substance active ou des matières premières d'une substance active biologique**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	4. Une déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché attestant qu'une évaluation a été réalisée et que les modifications mineures n'ont pas de répercussions sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité de la substance active/du produit fini [par exemple, modifications mineures apportées à la description du procédé sans réel changement de celui-ci, telles que les modifications portant sur les détails des réactifs (tampons, préparation des milieux...)]. Pour les matières de départ végétales/substances actives à base de plantes, cette évaluation doit comprendre une comparaison détaillée des caractéristiques du procédé qui déterminent la qualité (par exemple, pour les extraits: temps d'extraction, température, pression).			
	5. Dans le cas des matières de départ végétales, une déclaration GACP actualisée et une déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché attestant que le procédé de fabrication de la substance active à base de plantes reste le même.			
	6. Déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (et du titulaire du DPSA, s'il y a lieu), selon laquelle il n'y a pas de modification qualitative ou quantitative du profil d'impuretés ou de modification des propriétés physico-chimiques, la voie de synthèse reste la même et les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires sont inchangées.			
Remarque concernant le point Q.I.a.2.b:	pour les substances actives chimiques, cela concerne les changements importants dans la voie de synthèse ou dans les conditions de fabrication, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes de la substance active, telles que le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité.			

Q.I.a.3

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

Conditions

1.	Les changements dans les méthodes de fabrication résultent uniquement du passage à une échelle supérieure ou inférieure, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente.
2.	Les résultats d'essais portant sur au moins deux lots conformément aux spécifications doivent être disponibles pour la taille de lot proposée.
3.	La substance active n'est pas une substance biologique.
4.	Le changement n'altère pas la reproductibilité du procédé.
5.	Le changement est entièrement décrit dans la partie ouverte (partie du demandeur) du dossier permanent de la substance active, le cas échéant.
6.	Les spécifications de la substance active/intermédiaire restent les mêmes et la stratégie de contrôle des impuretés a été revue et reste appropriée.
7.	La substance active n'est pas stérile.

Q.I.a.3	**Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) de la substance active ou de la substance intermédiaire utilisée dans le procédé de fabrication de la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	8. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.			
	Documents			
	1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
	2. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots de production de la substance active ou de la substance intermédiaire (selon le cas), fabriqué selon la taille actuelle approuvée et selon la taille proposée. Les données d'analyse de trois lots (sauf justification contraire) de la substance active biologique doivent être disponibles pour la taille du lot proposée.			
	3. Déclaration du titulaire de l'AMM (et du titulaire du DPSA, selon le cas), précisant que les changements dans les méthodes de fabrication résultent uniquement du passage à une échelle supérieure ou inférieure, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente, et que le changement n'altère pas la reproductibilité du procédé, qu'il n'est pas le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ni de préoccupations relatives à la stabilité et, par ailleurs, que les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires restent les mêmes.			
	4. Pour une substance active biologique, une déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas nécessaire.			

Q.I.a.4

Q.I.a.4	**Changement des contrôles en cours de fabrication appliqués lors de la fabrication de la substance active, de la substance intermédiaire d'une substance active ou des matières premières d'une substance active biologique**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement mineur des limites du contrôle en cours de fabrication	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
(b)	Ajout d'un nouveau contrôle en cours de fabrication et de nouvelles limites avec la procédure d'analyse correspondante	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
(c)	Suppression d'un contrôle en cours de fabrication non significatif ou obsolète	1, 2, 5, 7, 8	1, 2, 6	IA
(d)	Extension des limites approuvées du contrôle en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active			II
(e)	Suppression d'un essai en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active			II
(f)	Changement d'une procédure d'analyse pour un contrôle en cours de fabrication	2, 4, 5, 9, 10	1	IA
(g)	Remplacement d'un contrôle en cours de fabrication et de la procédure d'analyse correspondante		1, 2, 3, 4, 5	IB
	Conditions			
	1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites du contrôle en cours de fabrication (au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II, par exemple).			
	2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication et ne découle pas d'un problème de sécurité ou de qualité (par exemple: nouvelle impureté non qualifiée détectée ou changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).			
	3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.			

Q.I.a.4	**Changement des contrôles en cours de fabrication appliqués lors de la fabrication de la substance active, de la substance intermédiaire d'une substance active ou des matières premières d'une substance active biologique**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
4.	La procédure d'analyse reste la même, ou les changements apportés à la procédure d'analyse sont mineurs (par exemple, un changement de la longueur des colonnes ou de la température pourrait être autorisé, mais pas du type de colonne ou de la méthode).			
5.	Le changement est entièrement décrit dans la partie ouverte (partie du demandeur) du dossier permanent de la substance active, le cas échéant.			
6.	La nouvelle procédure d'analyse ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.			
7.	Le contrôle en cours de fabrication ne concerne pas une caractéristique essentielle, telle que: — le dosage, — le degré de pureté, — les impuretés (sauf lorsqu'un solvant n'est plus utilisé dans la fabrication de la substance active), — une caractéristique physique critique (par exemple: dimension des particules, densité en vrac ou après tassement), — un essai d'identification, — ou la teneur en eau.			
8.	Le changement n'est pas lié à une révision de la stratégie de contrôle visant à réduire au minimum les essais de paramètres et d'attributs (critiques ou non).			
9.	La nouvelle procédure d'analyse n'est pas une procédure biologique/immunologique/immunochimique.			
10.	Des études appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'analyse actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.			
	Documents			
1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
2.	Tableau comparatif des limites et des contrôles 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 de la substance active pour tous les attributs de spécification.			
5.	Justification du titulaire ou du titulaire du DPSA, selon le cas, pour les nouvelles limites et le nouveau contrôle en cours de fabrication.			
6.	Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'AMM ou le titulaire du DPSA, selon le cas, montrant que les contrôles en cours de fabrication ne sont pas significatifs ou qu'ils sont obsolètes.			

Q.I.a.5

Q.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

Q.I.a.6

Q.I.a.6	**Changements dans la substance active d'un vaccin contre le coronavirus humain ou d'un autre vaccin susceptible de répondre à une urgence de santé publique dans l'Union**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Remplacement ou, avec l'accord des autorités compétentes, ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une séquence codante ou d'une combinaison de sérotypes, de souches, d'antigènes ou de séquences codantes, pour un vaccin contre le coronavirus humain ou un autre vaccin susceptible de répondre à une urgence de santé publique dans l'Union			II
(b)	Suppression d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une séquence codante ou d'une combinaison de sérotypes, de souches, d'antigènes ou de séquences codantes pour un vaccin contre le coronavirus humain ou un autre vaccin susceptible de répondre à une urgence de santé publique dans l'Union		1, 2, 3, 4	IB
Documents				
1.	Déclaration attestant que 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, et que la suppression a été acceptée en principe par l'Agence.			
2.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier, selon le cas.			
3.	Déclaration selon laquelle le sérotype, la souche, l'antigène ou la séquence codante n'est plus approprié(e) au regard de l'évolution épidémiologique du virus humain posant problème.			
4.	Informations «produit» révisées.			

Q.I.b) ***Contrôle de la substance active***

Q.I.b.1

Q.I.b.1	**Changement des attributs de spécification et/ou des critères d'acceptation d'une substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement dans les critères d'acceptation d'une spécification pour les produits finis soumis à la procédure de libération des lots par l'autorité de contrôle officielle	1, 2, 3	1, 2	IA_{IN}
(b)	Changement dans les critères d'acceptation d'une spécification	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(c)	Ajout d'un nouvel attribut de spécification avec la procédure d'analyse et les critères d'acceptation correspondants	1, 2, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
(d)	Suppression d'un attribut de spécification non significatif ou obsolète	1, 2, 4, 7, 8	1, 2, 6	IA
(e)	Suppression d'un attribut de spécification susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini			II
(f)	Changement en dehors des critères d'acceptation d'une spécification pour la substance active			II
(g)	Changement en dehors des critères d'acceptation d'une spécification pour les matières premières/réactifs/substances intermédiaires, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini			II

Q.I.b.1	**Changement des attributs de spécification et/ou des critères d'acceptation d'une substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(h)	Changement en dehors des critères d'acceptation d'une spécification pour les matières premières/réactifs/substances intermédiaires		1, 2, 4, 5	IB
(i)	Remplacement de l'attribut de spécification de la substance active issu de la pharmacopée interne par un attribut d'une pharmacopée non officielle ou d'une pharmacopée d'un pays tiers, lorsqu'il n'existe pas de monographie dans la pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée nationale d'un État membre		1, 2, 3, 4, 5	IB
(j)	Changement du marqueur analytique ou élargissement des critères d'acceptation du marqueur analytique (autres extraits) pour une substance active à base de plantes		1, 2, 3, 4, 5	IB
(k)	Changement dans la procédure d'essai de l'attribut de spécification de la substance active: remplacement des essais de routine par des essais périodiques/non systématiques et inversement		1, 2, 7	IB
(l)	Remplacement d'un attribut de spécification et de la procédure d'analyse correspondante		1, 2, 3, 4	IB

Conditions

1.	Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les critères d'acceptation des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
2.	Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication et ne découle pas d'un problème de sécurité ou de qualité (par exemple: nouvelle impureté non qualifiée ou changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
3.	La procédure d'analyse demeure la même.
4.	Le changement est entièrement décrit dans la partie ouverte (partie du demandeur) du dossier permanent de la substance active, le cas échéant.
5.	Quelle que soit la matière, le changement ne concerne pas une impureté génotoxique (dont les nitrosamines). S'il concerne la substance active finale (contrairement aux solvants résiduels, qui doivent être en conformité avec les limites ICH), le contrôle d'une nouvelle impureté doit se conformer à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale d'un État membre.
6.	La nouvelle procédure d'analyse ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
7.	Le changement n'est pas lié à une révision de la stratégie de contrôle visant à réduire au minimum les essais de paramètres et d'attributs (critiques ou non).
8.	L'attribut de spécification ne concerne pas une caractéristique essentielle, telle que: — un essai d'identification, — le dosage, — le degré de pureté, — les impuretés (sauf lorsqu'un solvant n'est plus utilisé dans la fabrication de la substance active), — une caractéristique physique critique (par exemple: polymorphisme, dimension des particules, densité en vrac ou après tassement), — ou la teneur en eau.

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).
2.	Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3.	Précisions sur toute nouvelle procédure d'analyse et données de validation, le cas échéant.

Q.I.b.1	**Changement des attributs de spécification et/ou des critères d'acceptation d'une substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
4.	Données d'analyse des lots sur deux lots de production de la substance concernée (trois lots de production pour les substances biologiques, sauf justification contraire) pour tous les attributs de spécification.			
5.	Justification du titulaire de l'AMM ou du titulaire du DPSA, selon le cas, pour le nouvel attribut de spécification et les critères d'acceptation.			
6.	Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'AMM ou le titulaire du DPSA, selon le cas, montrant que l'attribut de spécification n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.			
7.	Justification, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou le titulaire du DPSA, du changement dans la procédure d'essai de l'attribut de spécification. Il est justifié de passer d'essais de routine à des essais périodiques/non systématiques lorsque le procédé de fabrication est contrôlé et étayé par un volume suffisant de données antérieures conformes à la spécification ou aux lignes directrices applicables. Le remplacement des essais périodiques/non systématiques par des essais de routine doit être étayé par des données analytiques montrant que les critères d'acceptation approuvés ne sont pas satisfaits pour la spécification testée périodiquement.			

Q.I.b.2

Q.I.b.2	**Changement dans la procédure d'analyse de la substance active ou d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
Changement dans la procédure d'analyse de la substance active				
(a)	Changement mineur dans une procédure d'analyse de la substance active	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b)	Suppression d'une procédure d'analyse de la substance active lorsqu'une autre procédure est déjà autorisée	4, 5	1	IA
(c)	Introduction, remplacement ou changement important d'une procédure d'analyse biologique/immunologique/immunochimique d'une substance active			II
(d)	Autre changement (y compris un remplacement ou un ajout) concernant une procédure d'analyse de la substance active		1, 2	IB
Changement dans la procédure d'analyse d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active				
(e)	Changement mineur dans une procédure d'analyse d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(f)	Suppression d'une procédure d'analyse d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire, lorsqu'une autre procédure d'analyse est déjà autorisée	4, 5	1	IA
(g)	Introduction, remplacement ou modification d'une procédure d'analyse biologique/immunologique/immunochimique d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication d'une substance active		1, 2	IB
(h)	Autre changement (y compris un remplacement ou un ajout) concernant une procédure d'analyse d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire	1, 2, 4, 6, 7	1, 2	IA

Q.I.b.2	**Changement dans la procédure d'analyse de la substance active ou d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	Conditions			
	1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'analyse actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.			
	2. Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées; aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.			
	3. La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).			
	4. Le changement est entièrement décrit dans la partie ouverte (partie du demandeur) du dossier permanent de la substance active, le cas échéant.			
	5. Une autre procédure d'analyse est déjà autorisée pour l'attribut de spécification.			
	6. La nouvelle procédure d'analyse ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.			
	7. La procédure d'analyse n'est pas une procédure biologique/immunologique/immunochimique.			
	Documents			
	1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), y compris une description de la méthode d'analyse, un résumé des données de validation et les spécifications révisées.			
	2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que la procédure d'analyse actuelle et celle proposée sont équivalentes. Cette obligation n'est pas applicable en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'analyse, sauf si cette nouvelle procédure d'analyse est ajoutée en tant que procédure de substitution à la procédure actuelle.			

Q.I.b.3

Q.I.b.3	**Changement concernant une norme/préparation de référence interne pour une substance active biologique**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Remplacement d'une norme/préparation de référence interne qui ne fait pas l'objet d'un protocole de qualification approuvé ([1])			II
(b)	Remplacement d'une norme/préparation de référence interne qui ne fait pas l'objet d'un protocole de qualification approuvé, lorsque les résultats des essais de comparabilité utilisant la norme/préparation de référence actuelle et celle proposée sont disponibles		1, 2	IB
(c)	Introduction d'un protocole de qualification pour l'élaboration/le remplacement d'une norme ou d'une préparation de référence interne ([2])			II
(d)	Changement important concernant le protocole de qualification pour l'élaboration/le remplacement d'une norme ou d'une préparation de référence interne, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité de la substance active			II

Q.I.b.3	**Changement concernant une norme/préparation de référence interne pour une substance active biologique**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(e)	Autre changement concernant le protocole de qualification pour l'élaboration/le remplacement d'une norme ou d'une préparation de référence interne		1	IB

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), y compris une description de la fabrication et de la qualification de la nouvelle norme de référence interne.

2. Résultats d'essais comparatifs montrant que la norme de référence interne actuelle et celle proposée sont équivalentes.

([1]) *Remarque:* les autres changements concernant des normes/préparations de référence internes qui ne font pas l'objet d'un protocole approuvé devraient être classés, par analogie, avec les changements respectifs ayant une incidence sur la substance active biologique ou le produit fini biologique.

([2]) *Remarque:* après approbation de la modification du protocole de qualification, l'introduction d'une nouvelle norme de référence pour une substance active biologique ou un produit fini biologique, ou l'extension de sa période de recontrôle/de stockage, conformément au protocole de qualification approuvé, sera couverte par le système d'assurance qualité existant et, par conséquent, il ne sera pas nécessaire de déposer une demande de modification, tant que tous les critères d'acceptation approuvés sont remplis.

Q.I.c) ***Système de fermeture du contenant***

Q.I.c.1

Q.I.c.1	**Changement dans le conditionnement primaire de la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement dans le conditionnement primaire d'une substance active non liquide	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
(b)	Changement dans le conditionnement primaire d'une substance active liquide stérile			II
(c)	Changement dans le conditionnement primaire d'une substance active liquide non stérile		1, 2, 4, 5	IB
(d)	Suppression de l'un des conditionnements primaires autorisés de la substance active	4	1	IA

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 correspondantes ont débuté dans les conditions définies par l'ICH, les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle industrielle, et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur une période d'au moins trois mois. Toutefois, si le conditionnement proposé est plus résistant que le conditionnement existant, il n'est pas nécessaire que les données de stabilité sur trois mois soient déjà disponibles. Ces études doivent être finalisées et les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation ou de la période de recontrôle.

3. La substance active n'est pas une substance active stérile ni une substance active biologique.

4. Il doit y avoir au moins un conditionnement restant adapté au stockage de la substance active dans les conditions autorisées.

Q.I.c.1	**Changement dans le conditionnement primaire de la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	Documents			
1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
2.	Données appropriées sur le nouveau conditionnement (par exemple, données comparatives sur la perméabilité à l'O_2, au CO_2, à l'humidité). Il convient, le cas échéant, de fournir la preuve qu'aucune interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement n'a d'incidence sur la qualité de la substance active (par exemple, pas de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte de composants du produit dans le conditionnement), y compris la confirmation que le matériau satisfait aux exigences de la pharmacopée ou de la législation de l'Union sur les matières plastiques et les objets en contact avec des denrées alimentaires.			
3.	Déclaration, par le titulaire de l'AMM ou le titulaire du DPSA, selon le cas, que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés), que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
4.	Comparaison des spécifications actuelles et des spécifications proposées du conditionnement primaire, le cas échéant.			
5.	Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la période de recontrôle approuvée.			

Q.I.c.2

Q.I.c.2	**Changement dans l'attribut de spécification et/ou les critères d'acceptation du conditionnement primaire de la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement des critères d'acceptation d'une spécification	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b)	Ajout d'un nouvel attribut de spécification dans la spécification, avec la procédure d'analyse correspondante	1, 2, 5	1, 2, 3, 4	IA
(c)	Suppression d'un attribut de spécification non significatif ou obsolète	1, 2, 6	1, 2, 5	IA
(d)	Remplacement d'un attribut de spécification et de la procédure d'analyse correspondante		1, 2, 3	IB
	Conditions			
1.	Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les critères d'acceptation des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II), à moins qu'il n'ait été évalué précédemment et adopté dans le cadre d'une mesure de suivi.			
2.	Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication du matériau conditionnement, ni de préoccupations relatives à la stabilité durant le stockage de la substance active, et n'est pas dû à un problème de sécurité ou de qualité.			
3.	Tout changement doit rester dans le cadre des critères d'acceptation actuels approuvés.			

Q.I.c.2	**Changement dans l'attribut de spécification et/ou les critères d'acceptation du conditionnement primaire de la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	4. La procédure d'analyse reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.			
	5. La nouvelle procédure d'analyse ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.			
	6. Le changement n'est pas lié à une révision de la stratégie de contrôle visant à réduire au minimum les essais de paramètres et d'attributs (critiques ou non).			
	Documents			
	1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
	2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.			
	3. Précisions sur toute nouvelle procédure d'analyse et données de validation, le cas échéant.			
	4. Justification du titulaire de l'AMM ou du titulaire du DPSA, selon le cas, pour le nouvel attribut de spécification et les critères d'acceptation.			
	5. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'AMM ou le titulaire du DPSA, selon le cas, montrant que l'attribut de spécification n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.			

Q.I.c.3

Q.I.c.3	**Changement dans la procédure d'analyse du conditionnement primaire de la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement mineur apporté à une procédure d'analyse approuvée	1, 2, 3	1, 2	IA
(b)	Autre changement apporté à une procédure d'analyse (y compris un remplacement ou un ajout)	1, 3	1, 2	IA
(c)	Suppression d'une procédure d'analyse lorsqu'une autre procédure est déjà autorisée	4	1	IA
	Conditions			
	1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'analyse actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.			
	2. La procédure d'analyse doit rester la même (par exemple, changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).			
	3. La nouvelle procédure d'analyse ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.			
	4. Il existe encore une procédure d'analyse enregistrée pour l'attribut de spécification.			
	Documents			
	1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), 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 la procédure d'analyse actuelle et celle proposée sont équivalentes. Cette obligation ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'analyse.			

Q.I.c.4

Q.I.c.4	**Changement d'un élément de conditionnement secondaire de la substance active (y compris un remplacement, un ajout ou une suppression), s'il est mentionné dans le dossier**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1, 2, 3, 4	1	IA
	Conditions			
	1. Le conditionnement secondaire ne joue pas un rôle fonctionnel dans la stabilité de la substance active ou, s'il en joue un, il n'est pas moins protecteur que le conditionnement approuvé.			
	2. L'élément de conditionnement modifié doit être adapté au stockage de la substance active dans les conditions autorisées.			
	3. Le changement ne doit pas être dû à des défaillances graves de l'ancien élément de conditionnement.			
	4. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication, ni de préoccupations relatives à la stabilité durant le stockage de la substance active.			
	Documents			
	1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			

Q.I.d) ***Stabilité***

Q.I.d.1

Q.I.d.1	**Changement de la période de recontrôle/de stockage ou des conditions de stockage de la substance active ou des substances intermédiaires utilisées dans la fabrication de la substance active biologique**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Période de recontrôle/de stockage			
	1. Réduction de la période de recontrôle/de stockage	1	1, 2, 3, 4	IA
	2. Introduction d'une période de recontrôle/de stockage		1, 2, 3	IB
	3. Extension de la période de recontrôle/de stockage sur la base d'une extrapolation ou d'une modélisation de la stabilité non conforme aux lignes directrices applicables en matière de stabilité			II
	4. Extension de la période de recontrôle/de stockage sur la base de données en temps réel non conformes à un protocole de stabilité approuvé ou extension fondée sur l'extrapolation de données de stabilité conformes aux lignes directrices applicables en matière de stabilité		1, 3	IB
	5. Prolongation d'une période de recontrôle/de stockage sur la base de données en temps réel pleinement conformes au protocole de stabilité	2	1, 2, 3	IA
(b)	Conditions de stockage			
	1. Adoption de conditions de stockage plus restrictives	1, 3	1, 2, 3	IA
	2. Changement des conditions de stockage		1, 2, 3	IB
(c)	Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé	1, 4	1, 4	IA

Q.I.d.1	**Changement de la période de recontrôle/de stockage ou des conditions de stockage de la substance active ou des substances intermédiaires utilisées dans la fabrication de la substance active biologique**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	Conditions			
	1. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.			
	2. Des études de stabilité ont été réalisées conformément à un protocole de stabilité actuellement approuvé. Des données en temps réel sont présentées. Tous les lots satisfont aux spécifications prédéfinies à tout moment. Aucune tendance inattendue n'a été observée.			
	3. L'état physique de la substance active n'a pas changé.			
	4. Le changement ne porte pas sur un élargissement des critères d'acceptation relatifs aux paramètres testés, sur une suppression de paramètres indicatifs de stabilité ou sur une réduction de la fréquence des essais.			
	Documents			
	1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC). Le dossier doit contenir les résultats des études de stabilité appropriées en temps réel, réalisées conformément aux lignes directrices applicables en matière de stabilité, sur trois lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production de la substance active ou intermédiaire dans le matériau de conditionnement autorisé.			
	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 (annexée au formulaire de demande).			
	4. Justification des changements proposés.			

Q.I.e) ***Outils de réglementation supplémentaires***

Q.I.e.1

Q.I.e.1	**Introduction d'un nouvel intervalle de tolérance (MODR, «method operable design range») ou extension d'un intervalle de tolérance approuvé pour la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	(a) Nouvel intervalle de tolérance pour une ou plusieurs opérations unitaires dans le procédé de fabrication de la substance active, y compris les contrôles en cours de fabrication et/ou les procédures d'analyse en résultant.		1, 2, 3	II
	(b) Nouvel intervalle de tolérance pour une procédure d'analyse d'une matière première, d'un réactif, d'une substance intermédiaire et/ou de la substance active.		1, 2, 3	IB
	(c) Modification ou extension d'un intervalle de tolérance approuvé pour la substance active et/ou une procédure d'analyse d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire.		1, 2, 3	IB
	Documents			
	1. L'intervalle de tolérance a été conçu conformément aux lignes directrices scientifiques applicables aux niveaux européen et international. Résultats d'études sur les produits, les procédés et le développement analytique y compris, selon le cas, une évaluation des risques et des études à plusieurs variables ou une modélisation du procédé, prouvant, le cas échéant, que le demandeur a parfaitement compris comment les propriétés des matières et les paramètres du procédé influent sur les caractéristiques qui sont essentielles pour la qualité de la substance active.			

Q.I.e.1	**Introduction d'un nouvel intervalle de tolérance (MODR, «method operable design range») ou extension d'un intervalle de tolérance approuvé pour la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	2. Description de l'intervalle de tolérance sous forme de tableau et/ou d'une équation mathématique, comprenant les variables (propriétés des matières et paramètres de procédé, selon les besoins), ainsi que la fourchette de valeurs et les limites proposées.			
	3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			

Q.*I.e.2*

Q.I.e.2	**Introduction d'un protocole de gestion des modifications après autorisation relatif à la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			1, 2, 3	II
	Documents			
	1. Description détaillée de la modification proposée.			
	2. Protocole de gestion des modifications après autorisation relatif à la substance active.			
	3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			

Q.*I.e.3*

Q.I.e.3	**Suppression d'un protocole de gestion des modifications après autorisation relatif à la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1	1, 2	IA
	Conditions			
	1. La suppression du protocole de gestion des modifications après autorisation relatif à la substance active n'est pas la conséquence d'événements imprévus ni de résultats en dehors des spécifications au cours de la mise en œuvre de la ou des modifications décrites dans le protocole et n'a pas d'incidence sur les informations déjà approuvées contenues dans le dossier.			
	Documents			
	1. Justification de la suppression proposée.			
	2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			

Q.*I.e.4*

Q.I.e.4	**Changements apportés à un protocole de gestion des modifications après autorisation**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	(a) Changements majeurs apportés à un protocole de gestion des modifications après autorisation			II
	(b) Changements mineurs apportés à un protocole de gestion des modifications après autorisation, qui n'ont pas d'incidence sur la stratégie définie dans le protocole		1	IB
	Documents			
	1. Déclaration selon laquelle les changements apportés ne modifient pas la stratégie globale définie dans le protocole et n'excèdent pas les limites du protocole actuellement approuvé.			

Q.I.e.5

Q.I.e.5	**Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole de gestion des modifications après autorisation**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole approuvé de gestion des modifications au moyen d'une notification de type IA	1	1, 2, 3	IA
(b)	Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole approuvé de gestion des modifications au moyen d'une notification de type IA_{IN}	2	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
(c)	Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole approuvé de gestion des modifications au moyen d'une notification de type IB		1, 2, 3, 4	IB

Conditions

1. Le changement proposé a été effectué en parfaite conformité avec le protocole de gestion des modifications après autorisation et doit donc être notifié dans les 12 mois suivant sa mise en œuvre.

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

Documents

1. Référence au protocole de gestion des modifications après autorisation.

2. Déclaration attestant que le changement est en conformité avec le protocole de gestion des modifications après autorisation et que les résultats de l'étude répondent aux critères d'acceptation indiqués dans le protocole (*).

3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

4. Résultats des études menées en conformité avec le protocole de gestion des modifications après autorisation.

(*) Si les critères d'acceptation et/ou d'autres conditions du protocole ne sont pas satisfaits, le changement ne peut pas être mis en œuvre en tant que modification relevant de cette catégorie et doit être présenté en tant que modification relevant de la catégorie applicable sans protocole de gestion des modifications après autorisation.

Q.I.e.6

Q.I.e.6	**Introduction d'un document de gestion du cycle de vie des produits relatif à la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			1, 2, 3	II

Documents

1. Le contenu du document de gestion du cycle de vie des produits a été conçu conformément aux lignes directrices scientifiques applicables aux niveaux européen et international. Résultats d'études sur les produits, les procédés et le développement analytique (par exemple, interaction des différents paramètres, évaluation des risques et études à plusieurs variables, selon le cas) prouvant, le cas échéant, que le demandeur a parfaitement compris comment les propriétés des matières et les paramètres du procédé influent sur les caractéristiques qui sont essentielles pour la qualité de la substance active.

2. Le document de gestion du cycle de vie des produits comprend une description des propriétés des matières, des caractéristiques de la qualité et des paramètres du procédé (ou des paramètres de la procédure d'analyse), des limites et fourchettes de valeurs proposées, ainsi que des futures catégories de notification des variations, sous forme de tableau.

3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

Q.I.e.7

Q.I.e.7	**Changements liés à la substance active en conformité avec un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement majeur apporté à la substance active en conformité avec un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits		1, 2, 3	II
(b)	Changement mineur apporté à la substance active en conformité avec un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits	1	1, 2, 3	IA
(c)	Changement mineur apporté à la substance active en conformité avec un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits	2	1, 2, 3	IA_{IN}
(d)	Changement mineur apporté à la substance active en conformité avec un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits		1, 2, 3	IB

Conditions

1.	Le changement est prévu dans le document de gestion du cycle de vie des produits et relève d'une modification de type IA nécessitant une notification dans les 12 mois suivant la mise en œuvre.
2.	Le changement est prévu dans le document de gestion du cycle de vie des produits et relève d'une modification de type IA nécessitant une notification immédiate après la mise en œuvre.

Documents

1.	Un résumé et une justification des changements proposés, décrivant clairement la situation actuelle et celle proposée et accompagnés de documents justificatifs.
2.	Un document de gestion du cycle de vie des produits à jour, dans lequel les sections concernées ont été modifiées.
3.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

Q.I.e.8

Q.I.e.8	**Changements apportés à un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits relatif à la substance active**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changements majeurs apportés à un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits			II
(b)	Changements mineurs apportés à un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits		1, 2, 3	IB

Documents

1.	Un résumé et une justification des changements proposés, décrivant clairement la situation actuelle et celle proposée et accompagnés de documents justificatifs.
2.	Un document de gestion du cycle de vie des produits à jour, dans lequel les sections concernées ont été modifiées.
3.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

Q.II. **Produit fini**

Q.II.a) ***Description et composition***

Q.II.a.1

Q.II.a.1	**Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages, y compris remplacement ou ajout d'encres utilisées pour le marquage des médicaments**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages	1, 2, 3, 4	1	IA_{IN}
(b)	Changement des barres de sécabilité conçues pour une division en doses égales		1, 2	IB

Conditions

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

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), y compris un schéma détaillé ou une description écrite de l'apparence actuelle et de la nouvelle apparence, et des informations «produit» révisées, si nécessaire.
2.	Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la pharmacopée européenne, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques et du dosage correct.

Q.II.a.2

Q.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_{IN}
(b)	Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales		1, 2, 3, 4	IB
(c)	Ajout d'une nouvelle trousse pour préparation radiopharmaceutique avec un volume de remplissage différent			II

Conditions

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

Q.II.a.2 **Changement dans la forme ou les dimensions de la forme pharmaceutique**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
Documents			
1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), y compris un schéma détaillé de la situation actuelle et de celle proposée, et des informations «produit» révisées, si nécessaire.			
2. Données comparatives sur la dissolution pour au moins un lot pilote dans les dimensions actuelles et les dimensions proposées (pas de différences significatives concernant la comparabilité; voir les lignes directrices applicables relatives à l'enquête sur la bioéquivalence). Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.			
3 Justification de l'absence de présentation d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices applicables relatives à l'enquête sur la bioéquivalence.			
4. Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la pharmacopée européenne, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques et du dosage correct.			
Remarque: concernant le point Q.II.a.2.c), il est rappelé aux demandeurs que tout changement apporté au dosage du produit fini nécessite la présentation d'une demande d'extension.			

Q.II.a.3

Q.II.a.3 **Changement dans la composition (excipients) du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a) Changement dans les composants du système d'aromatisation ou de coloration			
1. Ajout, suppression ou remplacement	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5	IA_{IN}
2. Augmentation ou réduction	1, 2, 3, 4,	1, 2	IA
(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, 6	IA
2. Changements qualitatifs ou quantitatifs concernant un ou plusieurs excipients, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'innocuité, la qualité ou l'efficacité du produit fini (par exemple, excipients biologiques ou nouvel excipient contenant des matières d'origine humaine ou animale, pour lesquelles une évaluation en matière de sécurité virale ou de risque d'EST est nécessaire)			II
3. Changement étayé par une étude de bioéquivalence			II
4. Remplacement d'un ou plusieurs excipients par un ou plusieurs excipients comparables présentant les mêmes caractéristiques fonctionnelles		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Conditions			
1. Il n'y a pas de changement dans les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (par exemple: temps de désagrégation, profil de dissolution).			

Q.II.a.3 **Changement dans la composition (excipients) du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
2. Tout ajustement mineur de la préparation en vue de maintenir le poids total doit être effectué à l'aide d'un ou plusieurs excipients qui constituent déjà une part importante de la formulation du produit fini.			
3. La spécification du produit fini a été actualisée uniquement en ce qui concerne l'apparence/l'odeur/le goût; le cas échéant, suppression d'un test d'identification.			
4. Les études de stabilité ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots) et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose — au moment de la mise en œuvre pour les types IA et au moment de la notification pour les types IB — de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et le profil de stabilité est semblable à la situation actuelle enregistrée. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée. De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.			
5. Tout nouveau composant proposé doit être conforme aux actes législatifs concernés de l'Union, tels que le règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil ([1]), le règlement (UE) n° 231/2012 de la Commission ([2]) sur les additifs alimentaires et le règlement (CE) n° 1334/2008 du Parlement européen et du Conseil ([3]) sur les arômes.			
6. Les nouveaux composants ne doivent pas contenir de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale ou de conformité à l'actuelle «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire».			
7. Le cas échéant, le changement n'a pas d'incidence sur la différenciation entre les dosages et n'a pas d'impact négatif sur l'acceptabilité du goût pour les formulations pédiatriques.			
8. Le profil de dissolution du nouveau médicament, établi sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien (pas de différences significatives en termes de comparabilité; voir les lignes directrices applicables relatives à l'enquête sur la bioéquivalence). Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.			
9. Le changement n'est pas la conséquence de problèmes de stabilité et/ou n'entraîne pas de risques potentiels pour la sécurité, notamment en matière de différenciation entre dosages.			
10. Le produit concerné n'est pas un produit fini biologique.			
Documents			
1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC) et informations «produit» révisées, si nécessaire.			
2. Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
3. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			

Q.II.a.3 **Changement dans la composition (excipients) du produit fini**		Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
4.	Soit un certificat de conformité à la pharmacopée européenne pour tout nouveau composant d'origine animale présentant un risque d'EST soit, le cas échéant, des documents prouvant que la source spécifique de la matière à risque du point de vue de l'EST a été évaluée précédemment par l'autorité compétente et satisfait aux dispositions de l'actuelle «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire». Les informations suivantes doivent être incluses pour toute matière de ce type: le nom du fabricant, l'indication de l'espèce et du tissu dont la matière est dérivée, le pays d'origine des animaux sources et l'utilisation de la matière. Pour la procédure centralisée, ces informations doivent figurer dans un tableau A EST (et B, le cas échéant) mis à jour.			
5.	Données démontrant que le nouvel excipient n'interfère pas avec les procédures d'analyse des spécifications du produit fini, le cas échéant.			
6.	La justification du changement/du choix des excipients etc. doit être apportée au moyen de données scientifiques relatives au développement galénique (y compris, selon le cas, les aspects liés à la stabilité et la préservation antimicrobienne).			
7.	Pour les formes de dosage solides, données comparatives sur le profil de dissolution pour au moins deux lots à l'échelle pilote du produit fini dans la nouvelle et l'ancienne composition. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.			
8.	Justification de l'absence de présentation d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices actuelles relatives à l'enquête sur la bioéquivalence.			

([1]) Règlement (CE) nº 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires (JO L 354 du 31.12.2008, p. 16, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj).

([2]) Règlement (UE) nº 231/2012 de la Commission du 9 mars 2012 établissant les spécifications des additifs alimentaires énumérés aux annexes II et III du règlement (CE) nº 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil (JO L 83 du 22.3.2012, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj).

([3]) Règlement (CE) nº 1334/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires et modifiant le règlement (CEE) nº 1601/91 du Conseil, les règlements (CE) nº 2232/96 et (CE) nº 110/2008 et la directive 2000/13/CE (JO L 354 du 31.12.2008, p. 34, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1334/oj).

Q.II.a.4

Q.II.a.4 **Changement apporté à la masse de l'enrobage des formes de dosage à usage oral ou à la masse des capsules vides**		Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Formes pharmaceutiques solides à usage oral	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b)	Formes pharmaceutiques gastro-résistantes lorsque l'enrobage ou l'enveloppe de la capsule est un facteur déterminant du mécanisme de libération		1, 3, 4, 5, 6	IB
(c)	Formes pharmaceutiques à libération modifiée ou prolongée, pour lesquelles l'enrobage ou l'enveloppe de la capsule est un facteur déterminant du mécanisme de libération			II

Conditions

1.	Le profil de dissolution du nouveau médicament, déterminé sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
2.	L'enrobage n'est pas un facteur déterminant du mécanisme de libération ou du contrôle des autres caractéristiques de la qualité.
3.	Les spécifications du produit fini ont été actualisées uniquement en ce qui concerne la masse et les dimensions, le cas échéant.

Q.II.a.4 **Changement apporté à la masse de l'enrobage des formes de dosage à usage oral ou à la masse des capsules vides**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
4. Les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées. Les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
Documents			
1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
2. Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée. De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.			
3. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
4. Données comparatives d'analyse des lots et données comparatives sur le profil de dissolution pour au moins deux lots à l'échelle pilote du produit fini dans la formulation actuelle et celle proposée. S'agissant des médicaments à base de plantes pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, il convient de présenter des données comparatives relatives à la désintégration.			
5. Justification de l'absence de présentation d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices actuelles relatives à l'enquête sur la bioéquivalence.			
6. Déclaration attestant que les spécifications du produit fini ont été actualisées uniquement en ce qui concerne la masse et les dimensions.			

Q.II.a.5

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

Q.II.a.6

Q.II.a.6 **Suppression du récipient à solvant/diluant dans l'emballage**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1, 2	IB
Documents			
1. Justification de la suppression, y compris informations sur les méthodes alternatives pour obtenir le solvant/diluant tel que requis pour une utilisation sûre et efficace du produit fini.			
2. Informations «produit» révisées.			

Q.II.b) ***Fabrication***

Q.II.b.1

Q.II.b.1	**Changement du site de fabrication pour tout ou partie du procédé de fabrication du produit fini (à l'exception des sites de libération des lots et des sites de contrôle des lots)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Ajout ou remplacement d'un site chargé du conditionnement secondaire	1, 2	1, 7	IA_{IN}
(b)	Ajout ou remplacement d'un site chargé du conditionnement primaire	1, 2, 3, 4	1, 2, 7, 8	IA_{IN}
(c)	Ajout ou remplacement d'un site chargé des opérations de fabrication d'un produit fini conçu selon des procédés de fabrication nouveaux ou complexes			II
(d)	Ajout ou remplacement d'un site nécessitant une inspection initiale ou spécifique à un produit en matière de BPF			II
(e)	Ajout ou remplacement d'un site chargé des opérations de fabrication d'un produit fini		1, 2, 4, 5, 6, 7, 8	IB
(f)	Ajout ou remplacement d'un site chargé de l'assemblage d'un produit fini contenant un dispositif médical intégré		1, 2, 3, 4, 7	IB

Conditions

1. Une inspection satisfaisante a été effectuée au cours des trois dernières années par un service d'inspection de l'un des États membres de l'Union européenne/EEE, ou par l'autorité internationale partenaire concernée dans le cas des sites établis dans un pays ayant signé avec l'Union européenne un accord de reconnaissance mutuelle sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou tout autre accord en la matière.
2. Le site est dûment autorisé (à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concernés).
3. Le produit en question n'est pas un produit stérile.
4. Le cas échéant, il existe un système de validation ou bien la validation de la production sur le nouveau site a été effectuée avec succès conformément au protocole en vigueur sur au moins trois lots à l'échelle de production.

Documents

1. Preuve valable que le site proposé respecte les BPF pour les opérations de fabrication et/ou d'essai concernées:
   - pour un site de fabrication situé dans l'Union européenne/EEE: copie de l'autorisation de fabrication actuelle. Une référence à la base de données EudraGMP suffira;
   - pour un site établi dans un pays tiers où un accord de reconnaissance mutuelle sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou tout autre type d'accord en la matière a été conclu entre le pays concerné et l'UE: une preuve de conformité aux BPF établie au cours des trois dernières années par l'autorité locale compétente concernée;
   - dans le cas d'un site établi dans un pays tiers avec lequel aucun accord de reconnaissance mutuelle ou d'un autre type n'a été conclu en matière de BPF: un certificat de BPF délivré au cours des trois dernières années par l'autorité internationale compétente d'un État membre de l'EEE. Une référence à la base de données EudraGMP suffira.
2. Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots (≥ 3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués et les données de validation ou le protocole de validation (schéma) seront présentés.
3. Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption, le cas échéant (annexée au formulaire de demande).

Q.II.b.1	**Changement du site de fabrication pour tout ou partie du procédé de fabrication du produit fini (à l'exception des sites de libération des lots et des sites de contrôle des lots)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	4. Données d'analyse des lots sur un lot à l'échelle de production et deux lots à l'échelle pilote simulant le procédé de production (ou deux lots de production) et données comparatives sur les trois derniers lots du site précédent. Les données sur les deux lots de production suivants doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de la proposition d'action corrective) si les résultats sont en dehors des spécifications. Données d'analyse des lots pour trois lots (sauf justification contraire) du produit fini biologique fabriqué par les fabricants/sites actuels et ceux proposés.			
	5. Pour les formulations semi-solides et liquides dans lesquelles la substance active est présente sous une forme non dissoute: données de validation appropriées incluant une imagerie microscopique de la distribution granulométrique et de la morphologie des particules, ou toute autre technique d'imagerie appropriée.			
	6. (i) Si le nouveau site de fabrication utilise la substance active comme matière première, une déclaration par la personne qualifiée qui est responsable de la libération des lots sur le site attestant que la substance active est fabriquée conformément aux lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières adoptées par l'Union. (ii) En outre, si le nouveau site de fabrication est situé dans l'Union européenne/EEE et utilise la substance active comme matière première, une déclaration par la personne qualifiée sur le nouveau site de fabrication attestant que la substance active est fabriquée conformément aux lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières, adoptées par l'Union.			
	7. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
	8. 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.			
	Remarques: En cas de changement concernant un site de fabrication (ou d'ajout d'un site de fabrication) situé en dehors de l'Union européenne/EEE et lorsque le pays concerné n'a pas signé d'accord de reconnaissance mutuelle des BPF avec l'Union européenne, il est conseillé au titulaire de l'AMM de consulter les autorités compétentes concernées avant la soumission de la notification et de fournir des informations sur toute inspection ayant eu lieu au cours des deux ou trois dernières années dans l'Union européenne/EEE et/ou qui serait prévue dans l'Union européenne/EEE, y compris les dates d'inspection, la catégorie de produit inspectée, l'autorité de surveillance, ainsi que toute autre information utile. Ces informations faciliteront l'organisation d'une inspection des BPF par un service d'inspection de l'un des États membres, si nécessaire. **Déclarations de la personne qualifiée concernant les substances actives** Les titulaires d'une autorisation de fabrication ne peuvent utiliser comme matières premières que des substances actives qui ont été fabriquées conformément aux BPF. Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication utilisant la substance active en tant que matière première doit donc faire une déclaration en ce sens. De plus, comme la personne qualifiée responsable de la certification des lots endosse la responsabilité générale pour chaque lot, une autre déclaration de la personne qualifiée responsable de la certification est nécessaire lorsque la libération des lots a lieu sur un site différent. Le plus souvent, un seul titulaire d'autorisation de fabrication est concerné, si bien qu'une seule déclaration sera requise. Cependant, même lorsque plusieurs titulaires d'autorisation de fabrication sont concernés, il est parfois possible de ne fournir qu'une seule déclaration signée par une seule personne qualifiée. Cette possibilité existe dans les conditions suivantes: Il est précisé clairement dans la déclaration que celle-ci est signée au nom de toutes les personnes qualifiées concernées. Les modalités reposent sur un accord technique tel que décrit au chapitre 7 du guide des BPF, et la personne qualifiée établissant la déclaration est celle identifiée dans l'accord comme endossant la responsabilité spécifique du respect des BPF par le ou les fabricants de la substance active. Remarque: ces modalités sont soumises à une inspection par les autorités compétentes. Il est rappelé aux demandeurs que le titulaire de l'autorisation de fabrication doit disposer d'une personne qualifiée conformément à l'article 41 de la directive 2001/83/CE et que cette personne qualifiée doit être établie dans l'Union européenne/EEE. Par conséquent, les déclarations de personnes employées par les fabricants dans des pays tiers, y compris dans des pays partenaires ayant signé un ARM, ne sont pas autorisées.			

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

Une déclaration n'est pas nécessaire pour le sang ou les composants sanguins, lesquels sont soumis aux dispositions de la directive 2002/98/CE (Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE (JO L 33 du 8.2.2003, p. 30, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2002/98/oj)).

Q.II.b.2

Q.II.b.2	**Changement des modalités de libération des lots et des essais de contrôle des lots du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Ajout ou remplacement d'un site d'essais/de contrôle des lots appliquant des procédures d'analyse physico-chimique et/ou microbiologique au produit fini	2, 3, 4, 5	1, 4	IA
(b)	Ajout ou remplacement d'un site d'essais/de contrôle des lots appliquant une procédure d'analyse biologique/immunologique/ immunochimique à un produit fini biologique		1, 4, 5	IB
(c)	Ajout ou remplacement d'un site de libération des lots (certification par la personne qualifiée)			
	1. Sans essais/contrôles des lots	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA_{IN}
	2. Avec essais/contrôles des lots appliquant des procédures d'analyse physico-chimique et/ou microbiologique au produit fini	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA_{IN}
	3. Avec essais/contrôles des lots appliquant une procédure d'analyse biologique/immunologique/immunochimique à un produit fini biologique		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Conditions

1.	Le fabricant responsable de la libération des lots doit être établi dans l'UE/EEE et être titulaire d'une autorisation de fabrication conforme aux fins des opérations proposées, délivrée par l'autorité compétente concernée de l'État membre de l'UE/EEE. Il doit rester dans l'Union européenne/EEE au moins un site de libération des lots capable de certifier les essais des produits aux fins de la libération des lots au sein de l'Union européenne/EEE.
2.	Le site est dûment autorisé.
3.	La procédure d'analyse n'est pas une procédure biologique/immunologique/immunochimique.
4.	Le transfert des méthodes de l'ancien au nouveau site ou au nouveau laboratoire d'essais a été effectué avec succès.
5.	Il reste au moins un site d'essais/de contrôles des lots dans l'Union européenne/EEE ou dans un pays qui a signé avec l'Union européenne un accord de reconnaissance mutuelle sur les BPF ou tout autre accord en la matière d'une envergure adéquate, qui soit en mesure de réaliser des essais des produits aux fins de la libération des lots au sein de l'Union européenne/EEE.

Q.II.b.2	**Changement des modalités de libération des lots et des essais de contrôle des lots du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	Documents			
1.	Preuve valable que le site proposé respecte les bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les opérations de fabrication et/ou d'essai concernées: — Pour un site situé dans l'Union européenne/EEE: une copie de la ou des autorisations de fabrication ou, s'il n'existe pas d'autorisation de fabrication, un certificat de conformité aux BPF établi au cours des trois dernières années par l'autorité compétente concernée. Une référence à la base de données EudraGMP suffira. — Pour un site établi dans un pays tiers où un accord de reconnaissance mutuelle sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou un autre type d'accord en la matière a été conclu entre le pays concerné et l'UE: une preuve de conformité aux BPF établie au cours des trois dernières années par l'autorité locale compétente concernée. — Dans le cas d'un site établi dans un pays tiers avec lequel aucun accord de reconnaissance mutuelle ou d'un autre type n'a été conclu en matière de BPF: un certificat de BPF délivré au cours des trois dernières années par un État membre de l'EEE. Une référence à la base de données EudraGMP suffira.			
2.	Uniquement pour la procédure centralisée: coordonnées de la nouvelle personne de contact dans l'Union européenne/EEE pour les défauts du produit et les rappels, le cas échéant.			
3.	Une déclaration par la personne qualifiée responsable de la certification des lots précisant que le ou les fabricants de la substance active mentionnés dans l'AMM agissent en conformité avec les lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières. Une seule déclaration peut suffire dans certaines conditions (voir note sous la modification n° Q.II.b.1).			
4.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), selon ce qui convient.			
5.	Les protocoles de transfert de la procédure d'analyse, conformément à l'article 6.39, chapitre 6, volume 4, Eudralex (qui prédéfinit les critères d'acceptation), de l'ancien site vers le nouveau site (ou le nouveau laboratoire d'essai).			
6.	Informations «produit» révisées.			

Q.II.b.3

Q.II.b.3	**Changement dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris d'une substance intermédiaire utilisée dans la fabrication du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement mineur dans le procédé de fabrication	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IA
(b)	Changement majeur dans un procédé de fabrication, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du produit fini			II
(c)	Introduction d'une méthode non standard de stérilisation terminale			II
(d)	Introduction ou modification du surdosage utilisé pour la substance active			II
(e)	Modification de la durée et/ou des conditions de stockage d'une substance intermédiaire ou d'un produit en vrac utilisé dans la fabrication du produit fini		1, 6, 10	IB

Q.II.b.3	**Changement dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris d'une substance intermédiaire utilisée dans la fabrication du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	Conditions			
1.	Aucune modification du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif et des propriétés physico-chimiques.			
2.	Le changement concerne des formes pharmaceutiques orales à libération immédiate ou des solutions non stériles. ou le changement concerne un ou plusieurs paramètres de procédé non critiques, c'est-à-dire des paramètres dont il a été considéré, dans le cadre d'une évaluation précédente par l'autorité compétente, qu'ils n'avaient pas de répercussions sur la qualité du produit fini (indépendamment du type du produit ou de la forme de dosage).			
3.	Le principe de fabrication, incluant les différentes étapes de fabrication, reste le même (par exemple le traitement des substances intermédiaires et il n'y a aucun changement dans un solvant de fabrication utilisé dans le procédé).			
4	Le procédé actuellement enregistré doit être vérifié par des contrôles en cours de fabrication et aucun changement de ces contrôles (extension ou suppression de limites) n'est requis.			
5.	Les spécifications du produit fini ou des substances intermédiaires restent inchangées.			
6.	Le nouveau procédé doit aboutir à un produit identique pour ce qui est de tous les aspects liés à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité.			
7.	Les études de stabilité appropriées, réalisées conformément aux lignes directrices applicables, ont débuté sur au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
8.	Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication, ni de préoccupations relatives à la stabilité, et n'est pas dû à un problème de sécurité ou de qualité.			
	Documents			
1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), y compris une comparaison directe du procédé actuel et du nouveau procédé.			
2.	Pour les produits semi-solides et liquides dans lesquels la substance active est présente sous une forme non dissoute: validation appropriée de la modification incluant une imagerie microscopique des particules destinée à rechercher les modifications visibles de morphologie; données comparatives de la distribution granulométrique obtenues par une méthode appropriée.			
3.	Pour les formes de dosage solides: données concernant le profil de dissolution d'un lot de production représentatif et données comparatives sur les trois derniers lots fabriqués selon le procédé précédent; les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.			
4.	Justification de l'absence de présentation d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices applicables relatives à l'enquête sur la bioéquivalence.			
5.	Pour les modifications d'un ou plusieurs paramètres du procédé dont il a été considéré qu'elles n'avaient pas de répercussions sur la qualité du produit fini: déclaration à cet effet, résultant de l'évaluation des risques approuvée précédemment.			
6.	Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption (annexée au formulaire de demande).			
7.	Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots fabriqués selon le procédé actuel approuvé et selon le procédé proposé.			

Q.II.b.3	**Changement dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris d'une substance intermédiaire utilisée dans la fabrication du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
8.	Déclaration attestant que les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés), selon le cas, et que les paramètres de stabilité concernés ont été évalués pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
9.	Une déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché attestant qu'une évaluation des étapes de fabrication concernées a été effectuée et que le changement mineur n'a pas de répercussions sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du produit fini.			
10.	Données permettant de valider la modification proposée de la durée et/ou des conditions de stockage de la substance intermédiaire ou du produit en vrac (au moins deux lots à l'échelle pilote ou commerciale). La composition du contenant de la substance intermédiaire ou du produit en vrac doit être précisée, ainsi que ses spécifications. Si des lots produits à l'échelle pilote sont fournis, ils doivent s'accompagner de l'engagement de vérifier ces données sur les lots produits à l'échelle commerciale. Déclaration selon laquelle la durée de conservation du produit fini est fixée conformément aux dispositions du document intitulé *Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form* (note explicative relative au début de la durée de conservation de la forme de dosage finie), sauf justification contraire.			

Q.II.b.4

Q.II.b.4	**Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Jusqu'à dix fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 3	IA
(b)	Jusqu'à dix fois inférieure	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 3	IA
(c)	Le changement nécessite l'évaluation de la comparabilité d'un produit fini biologique ou bien le changement de la taille du lot nécessite une nouvelle étude de bioéquivalence.			II
(d)	Le changement concerne toutes les autres formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication nouveaux ou complexes.			II
(e)	Plus de 10 fois supérieure/inférieure à la taille initiale approuvée du lot		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
(f)	L'échelle du produit fini biologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé (duplication d'une ligne, par exemple)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Conditions

1.	Le changement n'altère pas la reproductibilité et/ou l'uniformité du produit.
2.	Le changement concerne des formes pharmaceutiques orales à libération immédiate ou des solutions non stériles.
3.	Tout changement concernant la méthode de fabrication et/ou les contrôles en cours de fabrication doit résulter uniquement d'un changement de la taille du lot (par exemple, de l'utilisation d'équipements de taille différente).
4.	Il existe un schéma de validation ou bien la validation de la fabrication a été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur sur au moins trois lots de la nouvelle taille proposée, conformément aux lignes directrices applicables.

Q.II.b.4	**Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
5.	Le produit concerné n'est pas un produit fini biologique.			
6.	Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.			
7.	La taille du lot n'est pas plus de dix fois inférieure ou supérieure à la taille de lot prévue au moment de l'octroi de l'AMM ou à celle qui a résulté d'un changement ultérieur non approuvé comme une modification de type IA.			
	Documents			
1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
2.	Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots de production fabriqués selon la taille actuelle approuvée et selon la taille proposée. Les données d'analyse de trois lots (sauf justification contraire) du produit fini biologique doivent être disponibles pour la taille du lot proposée.			
3.	Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots (≥ 3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués, ou bien le protocole de validation (schéma) sera présenté.			
4.	Les résultats de la validation doivent être fournis.			
5.	Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
6.	Pour les produits finis biologiques, une déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas nécessaire.			

Q.II.b.5

Q.II.b.5	**Changement dans les contrôles en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changements mineurs des limites du contrôle en cours de fabrication	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b)	Ajout d'un nouveau contrôle en cours de fabrication et de nouvelles limites avec la procédure d'analyse correspondante	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
(c)	Suppression d'un contrôle en cours de fabrication non significatif ou obsolète	1, 2, 7, 9	1, 2, 5	IA
(d)	Suppression d'un contrôle en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini			II
(e)	Extension des limites de contrôle en cours de fabrication approuvées, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini			II
(f)	Changement d'une procédure d'analyse pour un contrôle en cours de fabrication	2, 4, 6, 8	1, 7	IA
(g)	Remplacement d'un contrôle en cours de fabrication et de la procédure d'analyse correspondante		1, 2, 3, 4, 5	IB

Q.II.b.5 **Changement dans les contrôles en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
Conditions			
1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir le contrôle en cours de fabrication (au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II, par exemple).			
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ni de préoccupations relatives à la stabilité, et ne découle pas d'un problème de sécurité ou de qualité (par exemple: nouvelle impureté non qualifiée détectée ou 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'analyse reste la même, ou les changements apportés à la procédure sont mineurs (par exemple, un changement de la longueur des colonnes ou de la température pourrait être autorisé, mais pas du type de colonne ou de la méthode).			
5. La nouvelle procédure d'analyse ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.			
6. La procédure d'analyse n'est pas une procédure biologique/immunologique/immunochimique.			
7. Le contrôle en cours de fabrication ne concerne pas le contrôle d'une caractéristique essentielle, telle que: — le dosage, — le degré de pureté, — les impuretés (sauf lorsqu'un solvant n'est plus utilisé dans la fabrication), — une caractéristique physique critique (par exemple: dimension des particules, densité en vrac ou après tassement), — un essai d'identification (à moins qu'un autre contrôle adéquat n'existe déjà), — un contrôle microbiologique (sauf s'il n'est pas nécessaire pour cette forme particulière de dosage).			
8. Des études appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables pour montrer que la procédure d'analyse actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.			
9. Le changement n'est pas lié à une révision de la stratégie de contrôle visant à réduire au minimum les essais de paramètres et d'attributs (critiques ou non).			
Documents			
1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
2. Tableau comparatif des limites et des contrôles en cours de fabrication actuels et proposés.			
3. Précisions sur toute nouvelle procédure d'analyse et données de validation, le cas échéant.			
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini pour tous les attributs de spécification.			
5. Justification ou évaluation des risques montrant que le contrôle en cours de fabrication n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.			
6. Justification des nouvelles limites et des nouveaux contrôles en cours de fabrication.			
7. Résultats d'une étude comparative ou résultats d'une analyse comparative montrant que la procédure d'analyse actuelle et celle proposée sont équivalentes. Cette obligation ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'analyse.			

Q.II.c) ***Contrôle des excipients***

Q.II.c.1

Q.II.c.1	**Changement dans les attributs de spécification et/ou les critères d'acceptation d'un excipient**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement dans les critères d'acceptation approuvés d'une spécification	1, 2, 4	1, 2	IA
(b)	Ajout d'un nouvel attribut de spécification dans la spécification, avec la procédure d'analyse correspondante	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
(c)	Suppression d'un attribut de spécification non significatif ou obsolète	1, 2, 3, 7	1, 2, 6	IA
(d)	Changement en dehors des critères d'acceptation approuvés d'une spécification			II
(e)	Suppression d'un attribut de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini			II
(f)	Remplacement d'une spécification d'un excipient issue de la pharmacopée interne par une spécification d'une pharmacopée non officielle ou d'une pharmacopée d'un pays tiers, lorsqu'il n'existe pas de monographie dans la pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée nationale d'un État membre		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
(g)	Remplacement d'un attribut de spécification et de la procédure d'analyse correspondante		1, 2, 3, 4, 7	IB

Conditions

1.	Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les critères d'acceptation des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
2.	Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ni de préoccupations relatives à la stabilité, et n'est pas dû à un problème de sécurité ou de qualité, tel qu'une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés.
3.	Le changement n'est pas lié à une révision de la stratégie de contrôle visant à réduire au minimum les essais redondants de paramètres et d'attributs (critiques ou non).
4.	La procédure d'analyse reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5.	La nouvelle procédure d'analyse ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
6.	La modification ne concerne pas une impureté génotoxique.
7.	L'attribut de spécification ne concerne pas le contrôle d'une caractéristique essentielle, telle que: — le dosage, — le degré de pureté, — les impuretés (sauf lorsqu'un solvant n'est plus utilisé dans la fabrication de l'excipient), — une caractéristique physique critique (par exemple: dimension des particules, densité en vrac ou après tassement), — un essai d'identification (à moins qu'un autre contrôle adéquat n'existe déjà), — la teneur en eau, — un contrôle microbiologique (sauf s'il n'est pas nécessaire pour cette forme particulière de dosage).

Q.II.c.1 **Changement dans les attributs de spécification et/ou les critères d'acceptation d'un excipient**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
Documents			
1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.			
3. Précisions sur toute nouvelle procédure d'analyse et données de validation, le cas échéant.			
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production de l'excipient pour tous les attributs de spécification (trois lots de production, sauf justification contraire, pour les excipients biologiques ou les nouveaux excipients).			
5. Justification de l'absence de présentation d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices applicables relatives à l'enquête sur la bioéquivalence, si nécessaire.			
6. Justification ou évaluation des risques montrant que l'attribut n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.			
7. Justification du nouvel attribut de spécification et des critères d'acceptation.			

Q.II.c.2

Q.II.c.2 **Changement dans la procédure d'analyse d'un excipient**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a) Changement mineur apporté à une procédure d'analyse approuvée	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Suppression d'une procédure d'analyse lorsqu'une autre procédure d'analyse est déjà autorisée	4	1	IA
(c) Introduction, remplacement ou changement important d'une procédure d'analyse biologique/immunologique/immunochimique d'un excipient			II
(d) Autres changements apportés à une procédure d'analyse (y compris un remplacement ou un 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'analyse actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.			
2. Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées; aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.			
3. La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).			
4. Une autre procédure d'analyse est déjà autorisée pour l'attribut de spécification.			
Documents			
1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), y compris une description de la méthode d'analyse, un résumé des données de validation et les spécifications révisées.			
2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que la procédure d'analyse actuelle et celle proposée sont équivalentes. Cette obligation ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'analyse.			

Q.II.c.3

Q.II.c.3	**Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif présentant un risque d'EST, utilisé dans la fabrication d'une substance active ou dans un produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif: remplacement d'une matière présentant un risque d'EST par une matière végétale ou de synthèse	1	1, 2, 3	IA
(b)	Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif peu susceptible de présenter un risque de contamination par une EST	1, 2	1, 3	IA
(c)	Changement de la source d'une matière présentant un risque d'EST ou introduction d'une matière présentant un risque d'EST, non couverte par un certificat de conformité à la pharmacopée européenne relatif au risque d'EST			II

Conditions

1.	Les spécifications relatives à l'excipient, à la libération du produit fini et à la péremption restent inchangées.
2.	Il convient de veiller au respect des conditions formulées dans la «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire».

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).
2.	Déclaration du fabricant ou du titulaire de l'AMM de la matière attestant que celle-ci est purement d'origine végétale ou synthétique.
3.	Confirmation de l'équivalence des matières et de l'absence de répercussions sur la qualité du produit fini.

Q.II.c.4

Q.II.c.4	**Changement dans la synthèse, la fabrication ou l'extraction d'un excipient (si le dossier en contient une description)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement mineur dans la synthèse, la fabrication ou l'extraction d'un excipient	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
(b)	Changement du site de fabrication ou changement dans la synthèse, la fabrication ou l'extraction de l'excipient, susceptible d'avoir des répercussions sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du produit fini			II
(c)	Suppression d'un procédé de fabrication d'un excipient	4, 5	1	IA
(d)	Ajout ou remplacement d'un site chargé de la fabrication ou de l'essai d'un excipient, lorsque le dossier doit en contenir une description		1, 2	IB

Conditions

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

Q.II.c.4	**Changement dans la synthèse, la fabrication ou l'extraction d'un excipient (si le dossier en contient une description)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
3.	L'excipient n'est pas une substance biologique.			
4.	La suppression ne doit pas être due à des lacunes sérieuses liées à la fabrication.			
5.	Il doit subsister au moins un procédé de fabrication, tel que précédemment autorisé.			
	Documents			
1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
2.	Les données d'analyse des lots, sous forme de tableaux comparatifs, pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) (ou trois lots de production pour les excipients biologiques, sauf justification contraire) de l'excipient fabriqué selon le procédé actuel et le procédé proposé, ou par le fabricant actuel et celui proposé, selon le cas.			
3.	Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins deux lots (échelle pilote minimale). Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.			
4.	Copie des spécifications approuvées et nouvelles (le cas échéant) de l'excipient (annexée au formulaire de demande).			

Q.II.d) ***Contrôle du produit fini***

Q.II.d.1

Q.II.d.1	**Changement dans les attributs de spécification et/ou les critères d'acceptation du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement dans les critères d'acceptation des spécifications	1, 2, 4	1, 2	IA
(b)	Changement dans les critères d'acceptation d'une spécification pour les produits finis soumis à la procédure de libération des lots par l'autorité de contrôle officielle	1, 2, 4	1, 2	IA_{IN}
(c)	Ajout d'un nouvel attribut de spécification avec la procédure d'analyse et les critères d'acceptation correspondants	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
(d)	Suppression d'un attribut de spécification non significatif ou obsolète (par exemple suppression de l'odeur, du goût ou de l'essai d'identification d'une matière colorante ou aromatisante)	1, 2, 3, 7	1, 2, 5	IA
(e)	Changement en dehors des critères d'acceptation d'une spécification du produit fini			II
(f)	Suppression d'un attribut de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini			II
(g)	Actualisation du dossier en vue de se conformer aux dispositions d'une monographie générale actualisée de la pharmacopée européenne (*)	1, 2, 4, 6	1, 2	IA_{IN}
(h)	Introduction de la méthode Ph. Eur. 2.9.40 (Uniformité des unités de dosage) pour remplacer la méthode actuelle enregistrée, soit Ph. Eur. 2.9.5 (Uniformité de masse) ou Ph. Eur. 2.9.6 (Uniformité de teneur)	1, 2, 8	1, 2, 4	IA

Q.II.d.1	**Changement dans les attributs de spécification et/ou les critères d'acceptation du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(i)	Changement dans la procédure d'essai de l'attribut de spécification: remplacement des essais de routine par des essais périodiques/non systématiques et inversement		1, 2, 7	IB
(j)	Remplacement d'un attribut de spécification et de la procédure d'analyse correspondante		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 critères d'acceptation des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II), à moins que la documentation à l'appui n'ait déjà été évaluée et approuvée dans le cadre d'une autre procédure.
2.	Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ni de préoccupations relatives à la stabilité, et n'est pas dû à un problème de sécurité ou de qualité, tel qu'une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les critères d'acceptation de la teneur totale en impuretés.
3.	Le changement n'est pas lié à une révision de la stratégie de contrôle visant à réduire au minimum les essais de paramètres et d'attributs (critiques ou non).
4.	La procédure d'analyse demeure la même.
5.	La nouvelle procédure d'analyse ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
6.	La modification ne concerne pas une impureté (y compris génotoxique) ou une dissolution.
7.	L'attribut de spécification ou la proposition concernant la forme de dosage spécifique ne porte pas sur une caractéristique essentielle, telle que: — l'identité, — le dosage, — le degré de pureté, — les impuretés (sauf si aucun solvant n'est utilisé dans la fabrication du produit fini), — une caractéristique physique critique (par exemple: dureté ou friabilité pour les comprimés non enrobés, dimensions), — un essai requis pour la forme de dosage concernée conformément aux prescriptions générales de la pharmacopée européenne, — toute demande d'essais non systématiques.
8.	Le contrôle proposé est pleinement conforme au tableau 2.9.40.-1 de la pharmacopée européenne (monographie 2.9.40) et n'inclut pas la proposition alternative de contrôle de l'uniformité des unités de dosage par la variation de masse au lieu du contrôle par l'uniformité de la teneur lorsque cette dernière est spécifiée dans le tableau 2.9.40.-1.

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).
2.	Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3.	Précisions sur toute nouvelle procédure d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4.	Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini (trois lots de production pour les produits biologiques, sauf justification contraire) pour tous les attributs de spécification.
5.	Justification ou évaluation des risques montrant que l'attribut n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
6.	Justification du nouvel attribut de spécification et des critères d'acceptation.

Q.II.d.1 **Changement dans les attributs de spécification et/ou les critères d'acceptation du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
8. Justification, par le titulaire, du changement dans la procédure d'essai de l'attribut de spécification. Il est justifié de passer d'essais de routine à des essais périodiques/non systématiques lorsque le procédé de fabrication est contrôlé et étayé par un volume suffisant de données antérieures conformes à la spécification. Le remplacement des essais périodiques/non systématiques par des essais de routine doit être étayé par des données analytiques montrant que les critères d'acceptation approuvés ne sont pas satisfaits pour la spécification testée périodiquement.			

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

Q.II.d.2

Q.II.d.2 **Changement dans la procédure d'analyse du produit fini**		Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement mineur apporté à une procédure d'analyse approuvée	1, 2, 3	1, 2	IA
(b)	Suppression d'une procédure d'analyse lorsqu'une autre procédure est déjà autorisée	4	1	IA
(c)	Introduction, remplacement ou changement important d'une procédure d'analyse biologique/immunologique/immunochimique d'un produit fini			II
(d)	Autre changement apporté à une procédure d'analyse d'un produit fini (y compris un remplacement ou un ajout)		1, 2	IB
(e)	Actualisation de la procédure d'analyse en vue de se conformer à la monographie générale actualisée de la pharmacopée européenne	2, 3, 5, 6	1	IA
(f)	Pour attester la conformité avec la pharmacopée européenne et supprimer la référence à la procédure d'analyse interne obsolète, ainsi que le numéro de cette procédure	2, 3, 5, 6	1	IA

Conditions

1.	Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'analyse actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
2.	Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées; aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.
3.	La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
4.	Une autre procédure d'analyse est déjà autorisée pour l'attribut de spécification.
5.	La procédure d'analyse enregistrée fait déjà référence à la monographie générale de la pharmacopée européenne; les changements sont mineurs par leur nature et nécessitent une actualisation du dossier technique.

Q.II.d.2 **Changement dans la procédure d'analyse du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
6. La procédure d'analyse n'est pas une procédure biologique/immunologique/immunochimique.			
Documents			
1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), y compris une description de la méthode d'analyse, un résumé des données de validation et les spécifications révisées.			
2. Résultats comparatifs de la validation (ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative) montrant que la procédure d'analyse actuelle et celle proposée sont équivalentes. Cette obligation n'est pas applicable en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'analyse, sauf si cette nouvelle procédure d'analyse est ajoutée en tant que procédure de substitution à la procédure actuelle.			

Q.II.d.3

Q.II.d.3 **Modifications liées aux essais de libération en temps réel dans la fabrication du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
Introduction, remplacement ou changement important d'une procédure d'essai de libération en temps réel			II

Remarque: pour les modifications apportées à une norme/préparation de référence interne pour une substance active biologique, consulter la catégorie Q.I.b.3 Changement concernant une norme/préparation de référence interne pour une substance active biologique.

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

Q.II.e.1

Q.II.e.1 **Changement dans le conditionnement primaire du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a) Changement dans la composition qualitative ou quantitative d'un contenant approuvé			
1. Formes pharmaceutiques solides	1, 2, 3, 5, 6	1, 2, 3, 5	IA
2. Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles		1, 2, 4, 5	IB
3. Produits finis liquides stériles			II
4. Le changement concerne un conditionnement moins protecteur associé à des modifications dans les conditions de stockage et/ou une réduction de la durée de conservation.			II
(b) Changement de type de contenant ou ajout d'un nouveau contenant			
1. Formes pharmaceutiques solides, semi-solides ou liquides non stériles		1, 2, 4, 5	IB
2. Produits finis stériles			II
(c) Suppression d'un contenant			
Suppression d'un contenant de conditionnement primaire n'entraînant pas la suppression totale d'un dosage ou d'une forme pharmaceutique	4	1, 6	IA

Q.II.e.1 **Changement dans le conditionnement primaire du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procé-dure
Conditions			
1. Le changement concerne uniquement le même type de conditionnement/de contenant (par exemple, passage d'un blister à un autre blister).			
2. Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes.			
3. Les études de stabilité correspondantes ont débuté dans les conditions définies par l'ICH, les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle industrielle, et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur une période d'au moins trois mois. Toutefois, si le conditionnement proposé est plus résistant que le conditionnement existant (par exemple, un blister plus épais), il n'est pas nécessaire que les données de stabilité sur trois mois soient déjà disponibles. Ces études devront être finalisées et les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
4. La ou les présentations restantes du médicament doivent être adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit.			
5. Le produit fini n'est pas biologique.			
6. Le produit fini n'est pas stérile.			
Documents			
1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), y compris les informations «produit» révisées, si nécessaire.			
2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (par exemple, données comparatives sur la perméabilité à O_2, CO_2, à l'humidité). Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction néfaste entre le contenu et le matériau de conditionnement (par exemple, données sur la migration des composants du matériau proposé dans le contenu et la 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.			
3. Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
4. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
5. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées concernant le conditionnement primaire, le cas échéant.			
6. Déclaration selon laquelle la ou les tailles d'emballage restantes sont compatibles avec la posologie et la durée de traitement et adaptées aux instructions de dosage telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.			
Remarque: concernant le point Q.II.e.1.b), il est rappelé aux demandeurs que tout changement donnant lieu à une «nouvelle forme pharmaceutique» nécessite la présentation d'une demande d'extension.			

Q.II.e.2

Q.II.e.2	**Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou dans la fermeture (conditionnement primaire) du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Produits finis non stériles	1, 2, 3	1, 3	IA
(b)	Produits finis stériles		1, 2, 3	IB

Conditions

1.	Pas de changement dans la composition qualitative ou quantitative du contenant.
2.	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.
3.	En cas de modification de l'espace libre (head space) ou du rapport surface/volume, des études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle industrielle, et le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), y compris une description, un schéma détaillé et la composition du contenant ou du matériau de fermeture, ainsi que les informations «produit» révisées, si nécessaire.
2.	Des études de revalidation ont été réalisées dans le cas de produits stériles. Les numéros des lots utilisés dans les études de revalidation doivent être indiqués, le cas échéant.
3.	En cas de modification de l'espace libre (head space) ou du rapport surface/volume, une déclaration attestant que les études de stabilité nécessaires ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés), que le demandeur disposait — au moment de la mise en œuvre pour une notification de type IA et au moment de la présentation pour une notification de type IB — des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité (portant sur au moins trois mois pour au moins un lot produit à l'échelle pilote ou à l'échelle industrielle), au besoin, et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

Q.II.e.3

Q.II.e.3	**Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini (couleur du bouchon amovible et anneaux de code couleur sur les ampoules, par exemple)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement qui a une incidence sur les informations «produit»	1	1	IA_{IN}
(b)	Changement qui n'a pas d'incidence sur les informations «produit»	1	1	IA

Q.II.e.3	**Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini (couleur du bouchon amovible et anneaux de code couleur sur les ampoules, par exemple)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	Conditions			
	1. Le changement ne concerne pas un élément du matériau de conditionnement qui a une incidence sur le mode de dispensation, l'utilisation, l'innocuité ou la stabilité du produit fini.			
	Documents			
	1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), y compris les informations «produit» révisées, si nécessaire.			

Q.II.e.4

Q.II.e.4	**Changement dans l'attribut de spécification et/ou les critères d'acceptation du conditionnement primaire du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement des critères d'acceptation d'une spécification	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b)	Ajout d'un attribut de spécification dans la spécification, avec la procédure d'analyse correspondante	1, 2, 5	1, 2, 3, 5	IA
(c)	Suppression d'un attribut de spécification non significatif ou obsolète	1, 2, 6	1, 2, 4	IA
(d)	Remplacement d'un attribut de spécification et de la procédure d'analyse correspondante		1, 2, 3	IB
	Conditions			
	1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors de vérifications de documents précédentes, de revoir les critères d'acceptation des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).			
	2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication, ni de préoccupations relatives à la stabilité, et n'est pas dû à un problème de sécurité ou de qualité.			
	3. Tout changement doit rester dans le cadre des critères d'acceptation actuels approuvés.			
	4. La procédure d'analyse reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.			
	5. La nouvelle procédure d'analyse ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.			
	6. Le changement n'est pas lié à une révision de la stratégie de contrôle visant à réduire au minimum les essais de paramètres et d'attributs (critiques ou non).			
	Documents			
	1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
	2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.			
	3. Précisions sur toute nouvelle procédure d'analyse et données de validation, le cas échéant.			
	4. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.			
	5. Justification du nouvel attribut de spécification et des critères d'acceptation.			

Q.II.e.5

Q.II.e.5	**Changement dans la procédure d'analyse pour le conditionnement primaire du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement mineur apporté à une procédure d'analyse approuvée	1, 2, 3	1, 2	IA
(b)	Autres changements apportés à une procédure d'analyse (y compris un remplacement ou un ajout)	1, 3	1, 2	IA
(c)	Suppression d'une procédure d'analyse lorsqu'une autre procédure d'analyse est déjà autorisée	4	1	IA

Conditions

1.	Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'analyse actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
2.	La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
3.	La nouvelle procédure d'analyse ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
4.	Une autre procédure d'analyse est déjà autorisée pour l'attribut de spécification.

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), 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 la procédure d'analyse actuelle et celle proposée sont équivalentes. Cette obligation ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'analyse.

Q.II.e.6

Q.II.e.6	**Changement de la taille de l'emballage du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Introduction d'une nouvelle taille d'emballage ou changement du nombre d'unités (comprimés, ampoules, etc.) dans un emballage			
	1. Modification dans les limites des tailles d'emballage actuellement approuvées	1, 2	1, 3	IA_{IN}
	2. Modification en dehors des limites des tailles d'emballage actuellement approuvées		1, 2, 3	IB
(b)	Suppression d'une ou de plusieurs tailles d'emballage	3	1, 2	IA
(c)	Changement du poids/volume de remplissage de produits finis stériles multidoses (ou unidoses, utilisation partielle) à usage parentéral			II
(d)	Changement du poids/volume de remplissage de médicaments multidoses (ou unidoses, utilisation partielle) à usage non parentéral		1, 2, 3	IB
(e)	Ajout ou changement d'un conditionnement calendrier pour une taille d'emballage déjà enregistrée dans le dossier	2	1	IA_{IN}

Q.II.e.6 **Changement de la taille de l'emballage du produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procé-dure
Conditions			
1. La nouvelle taille d'emballage doit correspondre à la posologie et à la durée de traitement telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.			
2. Le matériau de conditionnement primaire reste le même.			
3. La ou les présentations restantes du médicament doivent être adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit.			
Documents			
1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC), y compris les informations «produit» révisées, si nécessaire.			
2. Justification de la taille d'emballage nouvelle/restante, indiquant que la taille nouvelle/restante est compatible avec la posologie et la durée de traitement, telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.			
3. Déclaration selon laquelle des études de stabilité seront menées conformément aux lignes directrices applicables pour les produits dont les paramètres de stabilité risquent d'être affectés. Données à déclarer (accompagnées de la proposition d'action corrective) uniquement si elles sont en dehors des spécifications.			
Remarque: concernant les points Q.II.e.6.c) et d), il est rappelé aux demandeurs que tout changement apporté au dosage du produit fini nécessite la présentation d'une demande d'extension.			

Q.II.e.7

Q.II.e.7 **Changement de fabricant, de procédé de stérilisation ou de fournisseur d'éléments de conditionnement (si mentionné dans le dossier)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a) Ajout ou remplacement d'un fabricant ou d'un fournisseur	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Ajout ou remplacement d'un site chargé de la stérilisation d'un élément de conditionnement et/ou changement apporté au procédé de stérilisation		3, 4	IB
Conditions			
1. Aucun élément de conditionnement n'est supprimé.			
2. La composition qualitative et quantitative des éléments de conditionnement et les spécifications de conception restent les mêmes.			
3. Les spécifications et la procédure d'analyse du contrôle de qualité sont au moins équivalentes.			
4. La méthode et les conditions de stérilisation (le cas échéant) restent identiques.			
Documents			
1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
2. Le cas échéant, tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.			
3. Description de la méthode de stérilisation et du cycle de stérilisation. La validation du cycle de stérilisation doit être indiquée si celui-ci n'utilise pas les conditions de référence énoncées dans la pharmacopée européenne			
4. La preuve que la stérilisation a été effectuée et validée conformément aux BPF et/ou aux normes ISO pertinentes, conformément aux lignes directrices sur la stérilisation du médicament, de la substance active, de l'excipient et du contenant primaire.			

Q.II.e.8

Q.II.e.8 **Changement d'un élément de conditionnement secondaire du produit fini (y compris un remplacement, un ajout ou une suppression), s'il est mentionné dans le dossier**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1, 2, 3, 4	1	IA

Conditions

1.	Le conditionnement secondaire ne joue pas un rôle fonctionnel dans la stabilité du produit fini ou, s'il en joue un, il n'est pas moins protecteur que le conditionnement approuvé.
2.	L'élément de conditionnement modifié doit être adapté au stockage du produit fini dans les conditions autorisées.
3.	Le changement ne doit pas être dû à des défaillances graves de l'ancien élément de conditionnement.
4.	Le changement n'est pas le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou du stockage du produit fini.

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

Q.II.f) ***Stabilité***

Q.II.f.1

Q.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, 6	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
2.	Après la première ouverture	1, 6	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
3.	Après dilution ou reconstitution	1, 6	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
(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 pleinement conformes au protocole de stabilité)	3, 4, 5	1, 2, 3	IA_{IN}
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 du produit fini, sur la base d'une extrapolation ou d'une modélisation de la stabilité non conforme aux lignes directrices applicables en matière de stabilité			II
5.	Extension de la durée de conservation du produit fini, sur base d'une extrapolation des données sur la stabilité en conformité avec les lignes directrices applicables en matière de stabilité		1, 2, 3	IB

Q.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 procé-dure
(c)	Changement des conditions de stockage d'un produit fini biologique			II
(d)	Changement des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué		1, 2, 3	IB
(e)	Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé du produit fini	1, 2	1, 4	IA

Conditions

1.	Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.
2.	Le changement ne concerne pas un élargissement des critères d'acceptation pour les paramètres testés, une suppression de paramètres indicatifs de stabilité ou une réduction de la fréquence des essais.
3.	Des études de stabilité ont été réalisées conformément à un protocole de stabilité actuellement approuvé. Des données en temps réel sont présentées. Tous les lots satisfont aux spécifications prédéfinies à tout moment. Aucune tendance inattendue n'a été observée.
4.	Le produit n'est pas un produit fini biologique ou à base de plantes.
5.	Le produit est un comprimé pelliculé à libération immédiate.
6.	Le produit ne figure pas sur la liste de l'Union des médicaments critiques ni sur une liste nationale similaire (le cas échéant).

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC). Le dossier doit contenir les résultats des études de stabilité appropriées, réalisées conformément aux lignes directrices applicables en matière de stabilité sur trois lots à l'échelle pilote (*) du produit fini dans le matériau de conditionnement autorisé et/ou deux lots après la première ouverture ou reconstitution, selon les besoins. Selon le cas, il convient d'inclure les résultats d'essais microbiologiques appropriés.
2.	Informations «produit» révisées.
3.	Copie de la spécification approuvée relative à la péremption du produit fini et, le cas échéant, des spécifications concernant le produit après dilution/reconstitution ou première ouverture (annexée au formulaire de demande).
4.	Justification du ou des changements proposés.

(*) Des lots à l'échelle pilote peuvent être acceptés moyennant l'engagement de vérifier la durée de conservation sur les lots à l'échelle de production.

Q.II.g) ***Outils de réglementation supplémentaires***

Q.II.g.1

Q.II.g.1	**Introduction d'un nouvel intervalle de tolérance ou extension d'un intervalle de tolérance approuvé pour le produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Nouvel intervalle de tolérance pour 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'analyse en résultant.		1, 2, 3	II
(b)	Nouvel intervalle de tolérance pour une procédure d'analyse d'un excipient, d'une substance intermédiaire et/ou du produit fini.		1, 2, 3	IB

Q.II.g.1	**Introduction d'un nouvel intervalle de tolérance ou extension d'un intervalle de tolérance approuvé pour le produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(c)	Modification ou extension d'un intervalle de tolérance approuvé pour le produit fini et/ou une procédure d'analyse d'un excipient, d'une substance intermédiaire et/ou du produit fini.		1, 2, 3	IB

Documents

1.	L'intervalle de tolérance a été conçu conformément aux lignes directrices scientifiques applicables aux niveaux européen et international. Résultats d'études sur le développement des produits et des procédés (y compris, le cas échéant, une évaluation des risques et des études à plusieurs variables) montrant que le demandeur a parfaitement compris comment les propriétés des matières et les paramètres du procédé influent sur les caractéristiques qui sont essentielles pour la qualité du produit fini.
2.	Description de l'intervalle de tolérance sous forme de tableau et/ou d'une équation mathématique, comprenant les variables (propriétés des matières et paramètres de procédé, selon les besoins), ainsi que la fourchette de valeurs et les limites proposées.
3.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

Q.II.g.2

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

Documents

1.	Description détaillée de la modification proposée.
2.	Protocole de gestion des modifications après autorisation relatif au produit fini.
3.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

Q.II.g.3

Q.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, 2	IA

Conditions

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

Documents

1.	Justification de la suppression proposée.
2.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

Q.II.g.4

Q.II.g.4	**Changements apportés à un protocole de gestion des modifications après autorisation**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changements majeurs apportés à un protocole de gestion des modifications après autorisation			II
(b)	Changements mineurs apportés à un protocole de gestion des modifications après autorisation, qui n'ont pas d'incidence sur la stratégie définie dans le protocole		1	IB

Documents

1.	Déclaration selon laquelle les changements apportés ne modifient pas la stratégie globale définie dans le protocole et n'excèdent pas les limites du protocole actuellement approuvé.

Q.II.g.5

Q.II.g.5	**Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole de gestion des modifications après autorisation**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole approuvé de gestion des modifications au moyen d'une notification de type IA	1	1, 2, 3, 4	IA
(b)	Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole approuvé de gestion des modifications au moyen d'une notification de type IA_{IN}	2	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
(c)	Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole approuvé de gestion des modifications au moyen d'une notification de type IB		1, 2, 3, 4	IB

Conditions

1.	Le changement proposé a été effectué en parfaite conformité avec le protocole de gestion des modifications après autorisation et doit donc être notifié dans les 12 mois suivant sa mise en œuvre.
2.	Le changement proposé a été effectué en parfaite conformité avec le protocole de gestion des modifications après autorisation et doit donc être notifié immédiatement après sa mise en œuvre.

Documents

1.	Référence au protocole de gestion des modifications après autorisation.
2.	Déclaration attestant que le changement est en conformité avec le protocole de gestion des modifications après autorisation et que les résultats de l'étude répondent aux critères d'acceptation indiqués dans le protocole*.
3.	Résultats des études menées en conformité avec le protocole de gestion des modifications après autorisation et tout autre document d'accompagnement.
4.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

*Remarque: ** Si les critères d'acceptation et/ou d'autres conditions du protocole ne sont pas satisfaits, le changement ne peut pas être mis en œuvre en tant que modification relevant de cette catégorie et doit être présenté en tant que modification relevant de la catégorie applicable sans protocole de gestion des modifications après autorisation.

Q.II.g.6

Q.II.g.6 **Introduction d'un document de gestion du cycle de vie des produits relatif au produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1, 2, 3	II

Documents

1.	Le contenu du document de gestion du cycle de vie des produits 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 (y compris, selon le cas, une évaluation des risques et des études à plusieurs variables) prouvant, le cas échéant, que le demandeur a parfaitement compris comment les propriétés des matières et les paramètres du procédé influent sur les caractéristiques qui sont essentielles pour la qualité du produit fini.
2.	Le document de gestion du cycle de vie des produits comprend une description des propriétés des matières, des caractéristiques de la qualité et des paramètres du procédé (ou des paramètres de la procédure d'analyse), des limites et fourchettes de valeurs proposées, ainsi que des futures catégories de notification des variations, sous forme de tableau.
3.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

Q.II.g.7

Q.II.g.7 **Changements liés au produit fini en conformité avec un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits**		Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement majeur apporté au produit fini en conformité avec un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits		1, 2, 3	II
(b)	Changement mineur apporté au produit fini en conformité avec un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits	1	1, 2, 3	IA
(c)	Changement mineur apporté au produit fini en conformité avec un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits	2	1, 2, 3	IA_{IN}
(d)	Changement mineur apporté au produit fini en conformité avec un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits		1, 2, 3	IB

Conditions

1.	Le changement est prévu dans le document de gestion du cycle de vie des produits et relève d'une modification de type IA nécessitant une notification dans les 12 mois suivant la mise en œuvre.
2.	Le changement est prévu dans le document de gestion du cycle de vie des produits et relève d'une modification de type IA_{IN} nécessitant une notification immédiate après la mise en œuvre.

Documents

1.	Un résumé et une justification des changements proposés, décrivant clairement la situation actuelle et celle proposée et accompagnés de documents justificatifs.
2.	Un document de gestion du cycle de vie des produits à jour, dans lequel les sections concernées ont été modifiées.
3.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

Q.II.g.8

Q.II.g.8	**Changements apportés à un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits relatif au produit fini**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changements majeurs apportés à un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits			II
(b)	Changements mineurs apportés à un document approuvé de gestion du cycle de vie des produits		1, 2, 3	IB

Documents

1.	Un résumé et une justification des changements proposés, décrivant clairement la situation actuelle et celle proposée et accompagnés de documents justificatifs.
2.	Un document de gestion du cycle de vie des produits à jour, dans lequel les sections concernées ont été modifiées.
3.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).

Q.II.h) ***Innocuité des agents adventices***

Q.II.h.1

Q.II.h.1	**Mise à jour des informations relatives à l'«Évaluation de l'innocuité des agents adventices» (section 3.2.A.2)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Études relatives aux étapes de la fabrication ayant fait l'objet pour la première fois d'une recherche d'un ou plusieurs agents adventices			II
(b)	Remplacement d'études obsolètes relatives aux étapes de la fabrication et aux agents adventices déjà mentionnés dans le dossier			
	1. avec modification de l'évaluation du risque concluant à un risque plus élevé			II
	2. avec modification de l'évaluation du risque concluant à un risque équivalent ou moins élevé		1, 2, 3	IB
	3. sans modification de l'évaluation du risque		1, 3, 4	IB

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées des dossiers comprenant l'introduction des nouvelles études visant à explorer la possibilité, lors des étapes de fabrication, d'inactiver les agents adventices ou de réduire leur présence.
2.	Justification du fait que les études modifient l'évaluation du risque qui conclue à un risque équivalent ou inférieur.
3.	Modification des informations «produit» (le cas échéant).
4.	Raisons pour lesquelles les études n'entraînent pas de modification de l'évaluation du risque.

Q.III **CEP/EST/Monographies**

Q.III.1

Q.III.1	**Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne, nouveau ou actualisé, ou suppression d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne:** — **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**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procé-dure
a)	Certificat de conformité à la monographie correspondante de la pharmacopée européenne (*)			
1.	Nouveau certificat de conformité (CPP), y compris un remplacement ou un ajout	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4,	IA_{IN}
2.	Actualisation d'un certificat de conformité approuvé (CEP)	1, 2, 3, 4, 5, 9	1, 2, 3, 4,	IA
3.	Suppression d'un ou plusieurs certificats de conformité (CEP)	8	2	IA
4.	Nouveau certificat de conformité (CEP) pour une substance active non stérile destinée à être utilisée dans un produit fini stérile, lorsque de l'eau est utilisée dans les dernières étapes de la synthèse et que la matière n'est pas déclarée exempte d'endotoxines		1, 2, 3, 4, 5	IB
5.	Certificat de conformité (CEP), nouveau ou actualisé, pour une substance active à base de plantes		1, 2, 4, 6	IB
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/un excipient			
1.	Nouveau certificat relatif au risque d'EST pour une substance active (y compris un remplacement ou un ajout)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
2.	Nouveau certificat relatif au risque d'EST pour une matière première/un réactif/ une substance intermédiaire/un excipient (y compris un remplacement ou un ajout)	4, 7	1, 2, 3, 4,	IA
3.	Actualisation d'un certificat relatif au risque d'EST approuvé	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
4.	Suppression d'un ou plusieurs certificats relatifs au risque d'EST	8	7	IA
5.	Certificat relatif au risque d'EST, nouveau ou actualisé, concernant des matières d'origine humaine ou animale pour lesquelles une évaluation des risques quant à une éventuelle contamination par des agents adventices est requise.			II

Conditions

1.	L'incidence de la nouvelle source de la substance active, ou des modifications de la substance active, sur le produit fini a été évaluée par le titulaire ou le fabricant du produit fini et il n'y a pas de changement dans les caractéristiques essentielles à la qualité ou dans la composition du produit fini (le mélange de principes actifs, par exemple). Les spécifications relatives à la libération du produit fini et à la péremption restent inchangées.
2.	La spécification de la substance active du titulaire/fabricant du produit fini concernant les impuretés reste inchangée. Ce principe s'applique aux impuretés organiques, aux solvants résiduels, aux impuretés mutagènes (y compris les nitrosamines) et aux impuretés élémentaires. Le resserrement des limites d'impureté, les modifications des spécifications concernant les impuretés en conformité avec la pharmacopée européenne et/ou les solvants résiduels conformes à la norme ICH Q3C sont exclus.

Q.III.1	**Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne, nouveau ou actualisé, ou suppression d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne:** — **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**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
3.	La spécification de la substance active du titulaire/fabricant du produit fini reste inchangée pour toute autre prescription particulière susceptible d'avoir des répercussions sur la qualité du produit fini, comme le polymorphisme, l'état d'hydratation et le profil granulométrique.			
4.	Le procédé de fabrication de la substance active, de la matière première, du réactif ou de la substance intermédiaire n'a pas recours à des matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale, ou s'il y a recours, l'actualisation du CEP ou du certificat relatif au risque d'EST n'est due qu'à des changements d'ordre administratif.			
5.	En ce qui concerne la substance active uniquement, celle-ci sera testée immédiatement avant l'utilisation si aucune période de recontrôle ne figure dans le certificat de conformité à la pharmacopée européenne ou si les données justifiant une période de recontrôle ne figurent pas déjà dans le dossier.			
6.	La substance active/la matière première/le réactif/la substance intermédiaire/l'excipient n'est pas stérile.			
7.	Si de la gélatine fabriquée à partir d'os doit être utilisée dans un produit fini à usage parentéral, elle doit uniquement être fabriquée en conformité avec les exigences du pays concerné.			
8.	Il reste au moins un fabricant de la même substance dans le dossier.			
9.	Si la substance active n'est pas stérile mais doit être utilisée dans un produit fini stérile, alors, selon le certificat de conformité, il ne doit pas être utilisé d'eau dans les dernières étapes de la synthèse; si de l'eau est utilisée, la substance active doit être conforme aux prescriptions des lignes directrices sur l'eau à usage pharmaceutique en matière d'endotoxines bactériennes et de qualité microbiologique.			
	Documents			
1.	Copie du certificat de conformité à la pharmacopée européenne en cours (actualisé) et lettre d'accès (si elle est disponible).			
2.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC). Celui-ci devrait comprendre: — la liste récapitulative actualisée des fabricants de la substance active, dressée par le titulaire/fabricant du produit fini (section 3.2.S.2.1); — une spécification actualisée et unique de la substance active, établie par le titulaire/fabricant du produit fini, comprenant les méthodes d'analyse et la validation des méthodes (lorsque le fabricant du produit fini utilise des procédures d'analyse différentes de la monographie de la pharmacopée européenne ou de celles utilisées par le titulaire du CEP), et les résultats des essais effectués sur les lots par le titulaire/fabricant du produit fini (section 3.2.S.4.1-3.2.S.4.4).			
3.	Le cas échéant, un document fournissant des informations sur d'éventuelles matières relevant de la «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire», y compris sur celles qui sont utilisées dans la fabrication de la substance active/de l'excipient. Les informations suivantes doivent être incluses pour toute matière de ce type: le nom du fabricant, l'indication de l'espèce et du tissu dont la matière est dérivée, le pays d'origine des animaux sources et l'utilisation de la matière. Pour la procédure centralisée, ces informations doivent figurer dans un tableau A EST (et B, le cas échéant) mis à jour.			
4.	Le cas échéant, pour une substance active: déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'une autorisation de fabrication mentionné dans la demande, lorsque la substance active est utilisée comme matière première, et déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'une autorisation de fabrication figurant dans la demande en tant que responsable de la libération des lots.			

Q.III.1	**Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne, nouveau ou actualisé, ou suppression d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne:** — **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**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procé-dure
5.	Preuves appropriées de la conformité de l'eau utilisée dans les dernières étapes de la synthèse de la substance active, ou de la conformité de la substance active elle-même avec les prescriptions des lignes directrices sur la qualité de l'eau à usage pharmaceutique en matière d'endotoxines bactériennes et de qualité microbiologique.			
6.	Pour les substances actives à base de plantes, une comparaison détaillée des spécifications et des caractéristiques qui sont essentielles à la qualité [par exemple, pour les extraits: mention de la matière de départ végétale (nom scientifique binominal et partie de la plante), de l'état physique, du solvant d'extraction (nature et concentration), du ratio drogue/extrait et indication du procédé de fabrication (y compris une comparaison de toutes les étapes de fabrication sous forme de tableau)].			
7.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
(*)	Remarque: pour les substances actives étayées par un certificat de conformité (CEP), une modification distincte doit être présentée sous la catégorie Q.I. dans les cas suivants: — pour enregistrer ou modifier des sites (sites de micronisation ou de contrôle/essais, par exemple), si ces sites ne figurent pas sur le CEP (Q.I.a), — pour enregistrer ou modifier des procédures d'analyse internes utilisées par le fabricant du produit fini, si ces procédures d'analyse ne figurent pas sur le CEP (Q.I.b), — pour enregistrer ou modifier une période de recontrôle, si celle-ci ne figure pas sur le CEP (Q.I.d).			

Q.III.2

Q.III.2	**Changement visant à se conformer à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale d'un État membre pour les substances actives, les réactifs, les substances intermédiaires, les excipients, les matériaux de conditionnement primaire et les matières premières des substances actives** (*)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procé-dure
(a)	Changement de la (des) spécification(s) d'une substance ne figurant pas auparavant dans la pharmacopée européenne en vue de se conformer à celle-ci ou à la pharmacopée nationale d'un État membre			
	1. Substance active	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
	2. Excipient/matière première de la substance active/réactif/ substance intermédiaire/matériau de conditionnement primaire	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
(b)	Changement en vue de se conformer à une mise à jour de la monographie applicable de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
(c)	Changement des spécifications en vue de passer de la pharmacopée nationale d'un État membre à la pharmacopée européenne	1, 4	1, 2, 3, 4	IA
(d)	Changement lié à une substance active à base de plantes ou à une matière de départ végétale		1, 2, 3, 4, 5	IB
	Conditions			
1.	Le changement a lieu exclusivement pour se mettre en totale conformité avec la pharmacopée. Toutes les procédures d'analyse prévues dans la spécification (à l'exception d'éventuelles procédures supplémentaires) doivent être conformes à la norme de la pharmacopée après la modification.			
2.	Les spécifications complémentaires à la pharmacopée restent inchangées pour les propriétés spécifiques au produit (par exemple, profil granulométrique, forme polymorphique, dosages biologiques ou agrégats).			

Q.III.2	**Changement visant à se conformer à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale d'un État membre pour les substances actives, les réactifs, les substances intermédiaires, les excipients, les matériaux de conditionnement primaire et les matières premières des substances actives** (*)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
3.	Aucun changement significatif du profil d'impureté qualitatif et quantitatif, à moins que les spécifications ne se soient durcies.			
4.	L'adéquation de la procédure d'analyse nouvelle ou modifiée, figurant dans la pharmacopée, a été confirmée dans les conditions réelles d'utilisation.			
	Documents			
1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC).			
2.	Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.			
3.	Des données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) concernant deux lots de production de la substance concernée pour toutes les procédures d'analyse dans la nouvelle spécification; de plus, le cas échéant, des données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini concernant au moins un lot pilote. Pour les produits finis à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.			
4.	Données visant à démontrer l'adéquation de la monographie pour contrôler la substance (par exemple, une comparaison entre les impuretés potentielles et la note sur la transparence de la monographie).			
5.	Pour les substances actives à base de plantes/matières de départ végétales, il convient de présenter une comparaison détaillée de leurs caractéristiques [par exemple, pour les extraits: mention de la matière de départ végétale (nom scientifique binominal et partie de la plante), de l'état physique, du solvant d'extraction (nature et concentration), du ratio drogue/extrait et indication du procédé de fabrication].			

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

Q.IV **Dispositifs médicaux**

Remarque: les changements apportés aux dispositifs médicaux doivent être présentés sous la catégorie Q.IV appropriée, même si le dispositif médical sert également de système de fermeture du contenant.

Q.IV.1

Q.IV.1	**Changements apportés à un dispositif conditionné avec le médicament ou mentionné dans les informations «produit»**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Ajout ou remplacement d'un dispositif conditionné avec le médicament ou d'un dispositif mentionné	1, 2, 3, 5	1, 2, 3	IA_{IN}
(b)	Ajout, remplacement ou autres modifications d'un dispositif conditionné avec le médicament ou mentionné, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur le mode de dispensation, la qualité, l'innocuité et/ou l'efficacité du médicament			II
(c)	Suppression d'un dispositif conditionné avec le médicament ou d'un dispositif mentionné	3, 4, 5	1, 4	IA_{IN}
(d)	Changement mineur apporté à un dispositif conditionné avec le médicament ou à un dispositif mentionné, qui n'a pas de répercussions sur le mode de dispensation, la qualité, l'innocuité et/ou l'efficacité du médicament ou sur la facilité d'utilisation du dispositif	3, 5	1	IA

Q.IV.1	**Changements apportés à un dispositif conditionné avec le médicament ou mentionné dans les informations «produit»**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	Conditions			
1.	Le changement n'a pas de répercussions significatives sur le mode de dispensation, la qualité, l'innocuité et/ou l'efficacité du médicament ou sur la facilité d'utilisation du dispositif.			
2.	Les études de compatibilité sont terminées et le dispositif est compatible avec le médicament.			
3.	Le changement ne doit pas donner lieu à des modifications substantielles des informations «produit».			
4.	Le médicament peut toujours être administré de manière précise et sûre.			
5.	Il n'y a pas d'incidence sur le plan de gestion des risques du médicament.			
	Documents			
1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier, y compris une description, un schéma et la composition du matériau du dispositif, des études de compatibilité et des études sur la facilité d'utilisation, au besoin.			
2.	Pour l'ajout ou le remplacement d'un dispositif médical conditionné avec le médicament, la preuve que les normes applicables ont été respectées, par exemple une déclaration UE de conformité ou, le cas échéant, un certificat UE ou d'autres documents appropriés, tels que des informations sommaires confirmant le respect des exigences générales applicables en matière de sécurité et de performances.			
3.	Données visant à démontrer les performances, l'innocuité et la compatibilité du dispositif, selon le cas.			
4.	Justification de la suppression du dispositif.			

Q.IV.2

Q.IV.2	**Changements apportés à un dispositif médical intégré (partie)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Ajout ou remplacement d'un dispositif intégré (partie) ou changement majeur apporté aux matériaux et/ou aux caractéristiques de conception ou de performance d'un dispositif intégré, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur le mode de dispensation, la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament			II
(b)	Ajout ou remplacement d'un dispositif intégré (partie) qui n'a pas de répercussions significatives sur les performances, le mode de dispensation, la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament		1, 2	IB
(c)	Suppression d'un dispositif médical intégré (partie) n'entraînant pas la suppression totale d'un dosage ou d'une forme pharmaceutique	1, 2	1	IA_{IN}
(d)	Changement apporté à un matériau d'un dispositif (partie) qui n'est pas en contact avec le médicament	3, 4	1, 2	IA
(e)	Changement apporté à un matériau d'un dispositif (partie) en contact avec le médicament, qui n'a pas de répercussions significatives sur les performances, l'innocuité, la qualité ou l'efficacité du médicament et ne contient pas de matières d'origine humaine ou animale pour lesquelles une évaluation en matière de sécurité virale ou de risque d'EST est nécessaire		1, 2, 3, 4	IB

Q.IV.2	**Changements apportés à un dispositif médical intégré (partie)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(f)	Ajout ou remplacement d'un fournisseur/fabricant d'un dispositif existant (partie)	5, 6	1, 2	IA
(g)	Ajout ou remplacement d'un site chargé de la stérilisation du dispositif (partie) et/ou modification du procédé de stérilisation du dispositif (partie) lorsque celui-ci est livré dans un état stérile		1, 2, 5, 6	IB
(h)	Autre changement mineur apporté à un dispositif intégré (partie)	3, 4	1, 2	IA

Conditions

1.	Le médicament peut toujours être administré de manière précise et sûre.
2.	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.
3.	Le changement n'a pas d'incidence sur les performances, le mode de dispensation, l'innocuité ou la qualité du produit fini. La fonctionnalité doit rester la même.
4.	Il n'y a pas de modification substantielle des informations «produit».
5.	Il n'y a pas de modification du dispositif (partie).
6.	Le fournisseur/fabricant n'effectue pas de stérilisation.

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier, y compris, si nécessaire, des informations révisées sur le produit.
2.	Justification de l'absence d'avis de l'organisme notifié, de certificat UE ou de déclaration UE de conformité, sur la base de l'évaluation des risques effectuée, qui a conclu que la modification proposée n'avait pas d'incidence significative sur le médicament.
3.	Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.
4.	Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction entre le médicament et le dispositif (partie) (par exemple, pas de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte de composants du produit dans le dispositif), 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. Des données comparatives sur la perméabilité, par exemple pour l'O_2, le CO_2 et l'humidité, doivent être fournies, selon le cas.
5.	La preuve que la stérilisation a été effectuée et validée conformément aux BPF et/ou aux normes ISO concernées, conformément aux lignes directrices sur la stérilisation du médicament, de la substance active, de l'excipient et du contenant primaire.
6.	Description de la méthode de stérilisation et du cycle de stérilisation. La validation du cycle de stérilisation doit être indiquée si celui-ci n'utilise pas les conditions de référence énoncées dans la pharmacopée européenne.

Q.IV.3

Q.IV.3	**Changements apportés aux dimensions, aux attributs de spécification et/ou aux critères d'acceptation ou aux procédures d'analyse pour un dispositif médical intégré (partie)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Changement mineur apporté aux dimensions d'un dispositif médical (partie)	1, 2, 3	1	IA
(b)	Modification de la spécification d'un dispositif médical (partie) qui ne fait pas partie des spécifications du produit final			
1.	Modification des critères d'acceptation des spécifications, y compris des modifications visant à décrire plus précisément l'aspect	1, 2, 4, 5	1	IA
2.	Ajout d'un nouvel attribut de spécification avec la procédure d'analyse correspondante	1, 2, 8	1, 2, 3	IA
3.	Remplacement d'un attribut de spécification et de la procédure d'analyse correspondante		1, 2, 3	IB
4.	Changement en dehors des critères d'acceptation d'une spécification ou suppression d'un attribut de spécification qui a des répercussions significatives sur la qualité, l'innocuité, les performances ou la facilité d'utilisation du dispositif			II
(c)	Modification d'une procédure d'analyse pour le dispositif médical (partie)			
1.	Ajout, remplacement ou autre modification d'une procédure d'analyse approuvée	1, 6	1, 2, 4	IA
2.	Suppression d'une procédure d'analyse lorsqu'une autre procédure d'analyse est déjà autorisée	1, 7	1	IA

Conditions

1.	Le changement n'a pas de répercussions sur le mode de dispensation, l'utilisation, l'innocuité ou la stabilité du produit fini.
2.	Pas de changement dans la composition qualitative ou quantitative du dispositif (partie).
3.	Aucune modification de l'espace libre ou du rapport surface/volume, ou changements mineurs qui n'ont pas d'incidence sur la stabilité du produit final.
4.	Le changement doit rester dans le cadre des critères d'acceptation actuels des spécifications qui sont approuvés.
5.	La procédure d'analyse reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
6.	Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'analyse actualisée est au moins équivalente à l'ancienne (selon le cas).
7.	Une autre procédure d'analyse est déjà autorisée pour l'attribut de spécification.
8.	Le changement n'est pas le résultat d'un problème de sécurité ou de qualité.

Documents

1.	Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier.
2.	Précisions sur toute nouvelle procédure d'analyse et données de validation, le cas échéant.
3.	Justification de l'attribut de spécification et de ses critères d'acceptation.

Q.IV.3	**Changements apportés aux dimensions, aux attributs de spécification et/ou aux critères d'acceptation ou aux procédures d'analyse pour un dispositif médical intégré (partie)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	4. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que la procédure d'analyse actuelle et celle proposée sont équivalentes. Cette obligation ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'analyse.			
Remarque:	la classification Q.IV.3 s'applique uniquement aux spécifications et aux procédures d'analyse concernant le dispositif médical (partie) (3.2.P.7). Les procédures d'analyse et les spécifications qui font partie des spécifications et de la stratégie de contrôle du produit final (3.2.P.5) doivent être classées dans la catégorie Q.II appropriée.			

Q.V **Modifications d'une autorisation de mise sur le marché résultant d'autres procédures réglementaires**

Q.V.a) ***DPP/DPAV***

Q.V.a.1

Q.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 — 2e 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, 5	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, 5, 6	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, 5	IA
	Conditions			
	1. Un certificat de conformité à la législation de l'Union a été délivré pour le dossier permanent du plasma actualisé ou modifié, conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE.			
	Documents			
	1. Déclaration contenant les informations suivantes: le rapport d'évaluation et le certificat DPP sont entièrement applicables au produit autorisé, le titulaire du DPP a fourni le certificat DPP, le rapport d'évaluation et le dossier DPP au titulaire (lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est différent du titulaire du DPP), le certificat DPP accompagné du rapport d'évaluation remplace les précédents documents DPP pour cette autorisation de mise sur le marché.			
	2. Certificat DPP accompagné du rapport d'évaluation.			
	3. Une déclaration d'expert indiquant toutes les modifications introduites avec le DPP certifié et présentant une évaluation de leur incidence potentielle sur les produits finis, y compris des évaluations des risques spécifiques aux produits.			
	4. Le formulaire de demande de modification doit clairement indiquer le certificat DPP «actuel» et le certificat DPP «proposé» de l'EMA (numéro de code) dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Le cas échéant, le formulaire de demande de modification doit clairement énumérer tous les autres DPP auxquels le médicament fait référence, même s'ils ne sont pas l'objet de la demande.			
	5. Informations «produit» actualisées chaque fois que la législation nationale applicable l'exige.			
	6. Actualisation des sections concernées du dossier du médicament.			

Q.V.a.2

Q.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 — 2e 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_{IN}

Conditions

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

Documents

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

Q.V.b) ***Saisine***

Q.V.b.1

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

Conditions

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

Documents

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

C. CHANGEMENTS CONCERNANT LA SÉCURITÉ, L'EFFICACITÉ ET LA PHARMACOVIGILANCE

Remarque générale: en cas de modification de l'indication thérapeutique, de la posologie ou de la dose journalière maximale, il convient de procéder à un examen de la documentation relative à la qualité. Toute modification de la documentation relative à la qualité (découlant, par exemple, de la nécessité de modifier les limites d'impureté) nécessitera la présentation d'une demande de modification de la qualité appropriée, conformément au chapitre relatif aux modifications qualitatives.

C.1

C.1	**Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure de saisine de l'Union**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Le médicament entre dans le champ couvert par la procédure	1	1, 2, 3	IA_{IN}
(b)	Le médicament n'entre pas dans le champ couvert par la procédure, mais la (les) modification(s) met(tent) en œuvre les conclusions de la procédure et le titulaire n'est pas tenu de soumettre de nouvelles informations complémentaires		1, 2, 3	IB
(c)	Le médicament n'entre pas dans le champ couvert par la procédure, mais la (les) modification(s) met(tent) en œuvre les conclusions de la procédure et le titulaire soumet de nouvelles informations complémentaires			II
	Conditions			
1.	La modification reproduit le libellé exact demandé par l'autorité; aucune évaluation complémentaire/ information supplémentaire n'est exigée.			
	Documents			
1.	En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: une référence à la décision concernée de la Commission ou à l'accord dégagé par le groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (médicaments à usage humain) selon le cas, avec, en annexe, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice.			
2.	Confirmation selon laquelle la proposition de résumé des caractéristiques du produit, d'étiquetage et de notice est identique, pour les sections concernées, à celle figurant en annexe à la décision de la Commission ou à l'accord dégagé par le CMDh (selon le cas).			
3.	Informations «produit» révisées.			

C.2

C.2	**Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice d'un médicament générique/hybride/biosimilaire à la suite d'une évaluation du ou des mêmes changements pour le produit de référence**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements pour lesquels le titulaire n'est pas tenu de soumettre des informations complémentaires		1, 2, 3	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'autorisation de mise sur le marché (par exemple: comparabilité)			II
	Documents			
1.	En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: demande de l'EMA/l'ANC, le cas échéant.			
2.	Informations «produit» révisées.			

C.2	**Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice d'un médicament générique/hybride/biosimilaire à la suite d'une évaluation du ou des mêmes changements pour le produit de référence**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
3.	Pour le médicament biosimilaire dont les informations «produit» sont alignées sur une indication du médicament de référence: une justification du fait que l'exercice de comparabilité effectué pour le médicament biosimilaire est valable pour l'indication demandée.			

C.3

C.3	**Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure concernant le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) ou l'étude de sécurité post-autorisation (PASS), les conclusions de l'évaluation réalisée par l'autorité compétente au titre de l'article 45 ou 46 du règlement (CE) nº 1901/2006 ou les conclusions d'une recommandation du PRAC (comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) sur les signaux de sécurité, ou visant à s'adapter à une recommandation commune des autorités compétentes de l'Union (par exemple un modèle de RCP, ou à la suite de l'évaluation d'une mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Reproduction du libellé convenu	1	1, 2	IA_{IN}
(b)	Reproduction du libellé convenu qui nécessite une évaluation mineure supplémentaire (par exemple, les traductions n'ont pas encore fait l'objet d'un accord)		1, 2	IB
(c)	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
Conditions				
1.	La modification reproduit le libellé exact demandé, y compris les traductions nationales convenues, et aucune évaluation ou information supplémentaire n'est exigée.			
Documents				
1.	En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: référence à l'accord/l'évaluation des autorités compétentes.			
2.	Informations «produit» révisées.			

C.4

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

C.5

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

C.5	**Changement du statut légal d'un médicament autorisé selon la procédure centralisée**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	Documents			
	1. En annexe à la lettre d'accompagnement de la demande de modification: preuve de l'autorisation du changement de statut légal (par exemple: référence à la décision concernée de la Commission).			
	2. Informations «produit» révisées.			
Remarque:	pour les médicaments autorisés au niveau national, approuvés au moyen de 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.6

C.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		1	IB
	Documents			
	1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier, y compris des informations révisées sur le produit.			
Remarque:	lorsque la modification s'inscrit dans le cadre de la mise en œuvre des conclusions d'une procédure de saisine ou — en ce qui concerne les médicaments génériques/hybrides/biosimilaires — lorsque la même modification a été effectuée pour le médicament de référence, les modifications C.1 et C.2 s'appliquent respectivement.			

C.7

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

C.8

C.8	**Introduction d'un résumé du système de pharmacovigilance relatif aux médicaments**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Introduction d'un résumé du système de pharmacovigilance après un changement de titulaire		1, 2	IA_{IN}

Documents

1.	Résumé du système de pharmacovigilance: Une preuve établissant que le titulaire dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance et une déclaration signée par le titulaire par laquelle il atteste qu'il dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités énoncées au titre IX de la directive 2001/83/CE.
2.	Le numéro du dossier permanent du système de pharmacovigilance (s'il est disponible).

Remarque: cette modification ne s'applique qu'aux médicaments autorisés au niveau national.

C.9

C.9	**Introduction d'obligations et de conditions liées à une autorisation de mise sur le marché (y compris le plan de gestion des risques) ou changement(s) apporté(s) à ces obligations et conditions**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Mise en œuvre des changements pour tenir compte des conclusions de l'évaluation précédente	1	1, 2	IA_{IN}
(b)	Mise en œuvre des changements nécessitant une évaluation mineure supplémentaire (par exemple, modification de la date d'échéance des obligations et des conditions d'une autorisation de mise sur le marché, ainsi que des activités de pharmacovigilance prévues dans le plan de gestion des risques, y compris la modification de la date d'échéance des étapes d'une étude et des mises à jour des modèles)		2	IB
(c)	Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements nécessitant d'être étayés par de nouvelles informations complémentaires de la part du titulaire, lorsqu'une évaluation significative par l'autorité compétente est nécessaire			II

Conditions

1.	La modification consiste à mettre en œuvre la mesure demandée, y compris le libellé exact et ses traductions nationales convenus, et aucune évaluation ou information supplémentaire n'est exigée.

Documents

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

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

C.10

C.10 **Inclusion ou suppression d'un symbole noir et de textes explicatifs pour les médicaments figurant sur la liste des médicaments qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1	1, 2	IA_{IN}

Conditions

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

Documents

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

2. Informations «produit» révisées.

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

C.11

C.11 **Présentation des résultats des évaluations effectuées sur des groupes cibles de patients afin de se conformer à l'article 59, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE et de toute modification de la notice qui en résulte**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1, 2	IB

Documents

1. Résultats de la consultation des groupes cibles de patients (test utilisateur ou rapport de «bridging»).

2. Informations «produit» révisées.

C.12

C.12 **Autres modifications, qui ne sont pas expressément visées ailleurs dans la présente annexe et pour lesquelles des études, notamment de bioéquivalence, doivent être présentées à l'autorité compétente**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			II

Remarque: cette modification englobe la présentation d'études pour lesquelles aucun changement du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage ou de la notice n'est initialement proposé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.Dans les cas où l'évaluation, par l'autorité compétente, des données soumises conduit à un changement dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice, la modification correspondante apportée au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage ou à la notice entre dans le champ de la modification.

M. DPP/DPAV

M.1

M.1	**Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire du certificat**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Titulaire du certificat DDP	1	1	IA_{IN}
(b)	Titulaire du certificat DPAV	1	1	IA_{IN}

Conditions

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

Documents

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

M.2

M.2	**Changement ou transfert de l'actuel titulaire du certificat DPP vers un nouveau titulaire de certificat DPP, c'est-à-dire vers une autre entité juridique**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			1, 2, 3, 4, 5, 6	IA_{IN}

Documents

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

M.3

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

Conditions

1. L'établissement de transfusion sanguine reste la même entité juridique.
2. Le changement doit être administratif.

M.3	**Changement du nom et/ou de l'adresse d'un établissement de transfusion sanguine et/ou des centres de collecte de sang/plasma**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	Documents			
	1. Déclaration signée attestant que le changement n'entraîne aucun changement du système de qualité au sein de l'établissement de transfusion sanguine.			
	2. Déclaration signée attestant que la liste des centres de collecte reste inchangée.			
	3. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP.			

M.4

M.4	**Ajout ou délocalisation d'un centre de collecte de sang/plasma au sein d'un établissement de transfusion sanguine figurant déjà dans le DPP**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	(a) Délocalisation	1, 2, 3	2, 3	IA
	(b) Ajouts		1, 2, 3	IB
	Conditions			
	1. L'entité juridique reste la même.			
	2. Les autorités d'inspection ont délivré un nouveau statut d'agrément.			
	3. Le centre de collecte de sang/plasma doit conserver le même système de qualité.			
	Documents			
	1. Les données épidémiologiques pour les marqueurs viraux liés au centre de collecte de sang/plasma doivent être communiquées conformément aux lignes directrices sur les données épidémiologiques relatives aux infections transmissibles dans le sang.			
	2. Déclaration attestant que le centre travaille dans les mêmes conditions que les autres centres relevant de l'établissement de transfusion sanguine, comme indiqué dans le contrat type entre l'établissement de transfusion sanguine et le titulaire du DPP.			
	3. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris les informations relatives aux inspections et aux audits.			

M.5

M.5	**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**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	1. Suppression	1	1	IA
	2. Changement de statut			
	(a) de «opérationnel» à «non opérationnel»	1	1	IA
	(b) de «non opérationnel» à «opérationnel»	2, 3, 4	1, 2, 3, 6	IA
	(c) de «non opérationnel» à «opérationnel» lorsque les données épidémiologiques n'ont pas été transmises chaque année ou lorsqu'il y a eu des changements autres qu'administratifs dans les établissements ou centres de transfusion sanguine depuis leur passage au statut «non opérationnel» (par exemple, poches de sang, kits de dépistage)		1, 4, 5, 6	IB

M.5	**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**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	Conditions			
	1. La suppression ou le changement du statut ne doivent pas être liés à une question de bonnes pratiques de fabrication ou à une autre question de sécurité.			
	2. Les établissements/centres doivent respecter la législation en matière d'inspections.			
	3. Il n'y a eu que des changements administratifs (de type IA) dans les établissements ou centres de transfusion sanguine depuis leur passage au statut «non opérationnel» (par exemple, poches de sang, kits de dépistage) et un contrat type a été conclu entre l'établissement de transfusion sanguine et le titulaire du DPP.			
	4. En ce qui concerne les centres de collecte, des données épidémiologiques ont été communiquées et évaluées chaque année dans le cadre de la mise à jour annuelle du DPP.			
	Documents			
	1. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris les informations relatives aux inspections et aux audits, au besoin.			
	2. Confirmation qu'aucun changement autre qu'administratif (type IA) n'a été mis en œuvre.			
	3. Déclaration selon laquelle les données épidémiologiques ont été transmises chaque année, même si le statut de l'établissement ou du centre est resté «non opérationnel».			
	4. Données épidémiologiques actualisées concernant les marqueurs viraux relatives au centre de collecte de sang/plasma.			
	5. Déclaration des modifications introduites et demandes de modification présentées.			
	6. Confirmation de l'existence d'un contrat type entre l'établissement ou le centre de transfusion sanguine et le titulaire du DPP.			

M.6

M.6	**Ajout d'un nouvel établissement de transfusion sanguine pour la collecte de sang/plasma non inclus dans le DPP**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
				II

M.7

M.7	**Ajout ou délocalisation d'un centre/laboratoire de contrôle des dons et/ou des mélanges de plasma au sein d'un établissement figurant déjà dans le DPP**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	(a) Délocalisation	1, 2, 3	1, 2	IA
	(b) Ajouts		1, 2	IB
	(c) Relier les centres de collecte existants à d'autres centres de contrôle du sang/plasma, existants ou nouveaux, dans le DPP		2	IA
	Conditions			
	1. L'entité juridique reste la même.			
	2. Les autorités d'inspection ont délivré un nouveau statut d'agrément.			
	3. Le centre/laboratoire doit conserver le même personnel, le même équipement et le même système de qualité.			

M.7	**Ajout ou délocalisation d'un centre/laboratoire de contrôle des dons et/ou des mélanges de plasma au sein d'un établissement figurant déjà dans le DPP**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	Documents			
	1. Déclaration attestant que le contrôle est réalisé selon les mêmes modes opératoires normalisés et/ou procédures d'analyse que ceux déjà acceptés.			
	2. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris les informations relatives aux inspections et aux audits.			

M.8

M.8	**Ajout d'un nouveau laboratoire de contrôle des dons et/ou des mélanges de plasma qui ne figure pas dans le DPP**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
				II

M.9

M.9	**Changements concernant un établissement ou un/des centre(s) dans lequel le plasma est stocké ou concernant une/des entreprise(s) participant au transport du plasma**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	(a) Délocalisation d'un établissement ou d'un centre de stockage	1, 2	1, 2	IA
	(b) Ajout d'un établissement/centre de stockage ou d'une entreprise de transport		2	IB
	(c) Suppression d'un établissement/centre de stockage ou d'une entreprise de transport	3	2	IA
	Conditions			
	1. L'entité juridique reste la même.			
	2. Les autorités d'inspection ont délivré un nouveau statut d'agrément.			
	3. La suppression ne doit pas être liée à des questions de bonnes pratiques de fabrication.			
	Documents			
	1. Déclaration attestant que le centre de stockage fonctionne selon les mêmes modes opératoires normalisés que l'établissement déjà approuvé.			
	2. Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris les informations relatives aux inspections et aux audits, au besoin.			

M.10

M.10	**Ajout ou remplacement de contrôles sanguins et plasmatiques**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	(a) Kit de contrôle pour les dons individuels (marqueurs sérologiques et NAT)			
	1. Marquage «CE»	1	1, 2	IA
	2. Pas de marquage «CE» ni d'approbation antérieure dans le DPP pour aucun centre de collecte en vue du contrôle des dons de sang			II

M.10 **Ajout ou remplacement de contrôles sanguins et plasmatiques**		Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
	3. Pas de marquage «CE», approbation antérieure dans le DPP pour un ou plusieurs autres centres de collecte en vue du contrôle des dons de sang		1, 2	IB
(b)	Contrôle de mini-mélanges NAT			
	1. Marquage «CE»	1	1, 2	IA
	2. Pas de marquage «CE»			II
(c)	Contrôle des mélanges de plasma (anticorps, antigènes ou NAT)			II

Conditions

1. Le nouveau kit de contrôle est muni du marquage «CE» et utilisé conformément aux instructions d'utilisation.

Documents

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

M.11

M.11 **Changement de la procédure de rétention**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1	IA

Documents

1. Sections concernées actualisées du dossier DPP.

M.12

M.12 **Ajout ou remplacement de conteneurs à sang (poches, bouteilles, etc.)**		Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Les nouveaux conteneurs à sang sont munis du marquage «CE»	1	1	IA
(b)	Les nouveaux conteneurs à sang ne sont pas munis du marquage «CE» et il n'y a pas d'incidence sur les critères de qualité du sang contenu dans le conteneur.		1, 2, 3, 4	IB
(c)	Les nouveaux conteneurs à sang ne sont pas munis du marquage «CE» et il existe une possibilité d'incidence sur les critères de qualité du sang contenu dans le conteneur.			II

Conditions

1. Les critères de qualité du sang dans le conteneur demeurent inchangés.

Documents

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.

M.12 **Ajout ou remplacement de conteneurs à sang (poches, bouteilles, etc.)**		Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
2.	Confirmation, étayée par des données, de la conformité avec une norme de qualité équivalente à celle du marquage «CE», comme prévu dans les lignes directrices sur les données scientifiques requises pour un DPP.			
3.	Confirmation que les solutions anticoagulantes sont conformes aux prescriptions de la pharmacopée européenne.			
4.	Justification de l'absence d'incidence sur les critères de qualité du sang contenu dans le conteneur.			

M.13

M.13 **Changement concernant le stockage/le transport**		Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
(a)	Conditions de stockage et/ou de transport	1	1	IA
(b)	Temps de stockage maximal pour le plasma	1, 2	1	IA
Conditions				
1.	Le changement doit durcir les conditions et être conforme aux prescriptions de la pharmacopée européenne relatives au plasma humain pour fractionnement.			
2.	Le temps de stockage maximal est plus court qu'auparavant.			
Documents				
1.	Sections et annexes concernées actualisées du dossier DPP, y compris une description détaillée des nouvelles conditions, la confirmation de la validation des conditions de stockage/transport et le nom du ou des établissements de transfusion sanguine dans lesquels le changement a lieu (le cas échéant).			

M.14

M.14 **Introduction d'un test de dépistage d'un nouveau marqueur viral lorsque cette introduction aura une incidence significative sur l'évaluation du risque viral**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			II

M.15

M.15 **Changement dans la préparation des mélanges de plasma (méthode de fabrication, taille du mélange, stockage des échantillons de mélanges de plasma, etc.)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
		1	IB
Documents			
1. Sections concernées actualisées du dossier DPP.			

M.16

M.16 **Changement concernant les mesures qui seraient prises s'il s'avérait a posteriori qu'un ou plusieurs dons auraient dû être exclus du traitement (procédure «rétrospective»)**	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
			II