

I

(Actes dont la publication est une condition de leur applicabilité)

RÈGLEMENT (CE) N° 1084/2003 DE LA COMMISSION**du 3 juin 2003****concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'autorité compétente d'un État membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain⁽¹⁾, et notamment son article 35, paragraphe 1,

vu la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires⁽²⁾, et notamment son article 39, paragraphe 1,

considérant ce qui suit:

- (1) À la lumière de l'expérience pratique acquise dans l'application du règlement (CE) n° 541/95 de la Commission du 10 mars 1995 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un État membre⁽³⁾, tel que modifié par le règlement (CE) n° 1146/98⁽⁴⁾, il y a lieu de simplifier les procédures applicables aux modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché.
- (2) Certaines des procédures établies dans le règlement (CE) n° 541/95 doivent par conséquent être adaptées, sans toutefois s'écarter des principes généraux sur lesquels reposent ces procédures.
- (3) Suite à l'adoption des directives 2001/82/CE et 2001/83/CE, qui ont codifié la législation communautaire dans les domaines, respectivement, des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires, les références aux dispositions de ces textes doivent être mises à jour.

(4) Le présent règlement doit continuer à s'appliquer également à l'examen des demandes de modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en vertu de la directive 87/22/CEE du Conseil⁽⁵⁾, abrogée par la directive 93/41/CEE⁽⁶⁾.

(5) Il y a lieu de prévoir une procédure de notification simplifiée et rapide pour permettre l'introduction de certains changements mineurs n'affectant pas la qualité, la sécurité et l'efficacité approuvées du produit, sans évaluation préalable de l'État membre de référence. Toutefois, pour d'autres types de modifications d'importance mineure, il convient de maintenir l'évaluation, par l'État membre de référence, de la documentation présentée.

(6) Dans les cas où la procédure d'évaluation est maintenue, l'État membre de référence doit évaluer le dossier pour le compte de l'ensemble des États membres concernés, afin d'éviter une double exécution des tâches.

(7) Les différents types de modifications d'importance mineure doivent être classés en fonction des conditions à remplir afin de déterminer la procédure à suivre; il est particulièrement nécessaire de donner une définition précise du type de modification d'importance mineure pour lequel aucune évaluation préalable n'est requise.

(8) Il convient de préciser la définition d'une «extension» de l'autorisation de mise sur le marché, même s'il doit toujours être possible de présenter une demande d'autorisation complète et distincte pour un médicament qui a déjà été autorisé, mais sous une autre dénomination et avec un résumé des caractéristiques du produit différent.

(1) JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

(2) JO L 311 du 28.11.2001, p. 1.

(3) JO L 55 du 11.3.1995, p. 7.

(4) JO L 159 du 3.6.1998, p. 31.

(5) JO L 15 du 17.1.1987, p. 38.

(6) JO L 214 du 24.8.1993, p. 40.

- (9) Il y a lieu de donner aux autorités nationales des États membres de référence la possibilité de réduire la période d'évaluation en cas d'urgence ou de prolonger celle-ci en cas de modification majeure impliquant des changements importants.
- (10) Les délais imposés par la procédure à suivre lorsque l'autorité compétente impose des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité doit être précisé.
- (11) Il convient d'introduire des précisions supplémentaires en ce qui concerne la révision du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice. Toutefois, les procédures visées par le présent règlement ne doivent pas s'appliquer aux changements de l'étiquetage ou de la notice ne résultant pas de modifications du résumé des caractéristiques du produit.
- (12) Dans un souci de clarté, il convient de remplacer le règlement (CE) n° 541/95.
- (13) Les mesures visées dans le présent règlement sont conformes aux avis du comité permanent des médicaments à usage humain et du comité permanent des médicaments vétérinaires,

A ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

Objet

Le présent règlement établit les modalités d'examen des notifications et demandes de modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments ayant relevé du champ d'application de la directive 87/22/CEE, pour les médicaments ayant bénéficié des procédures de reconnaissance mutuelle prévues aux articles 17, 18 et 28, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE ou aux articles 21, 22 et 32, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE, ainsi que pour les médicaments ayant fait l'objet de procédures visées aux articles 32, 33 et 34 de la directive 2001/83/CE ou aux articles 36, 37 et 38 de la directive 2001/82/CE.

Article 2

Champ d'application

Le présent règlement ne s'applique pas aux:

- a) extensions d'autorisations de mise sur le marché qui remplissent les conditions fixées à l'annexe II du présent règlement;

- b) transferts d'une autorisation de mise sur le marché à un nouveau titulaire;
- c) modifications de la limite maximale de résidus, telle que définie à l'article 1^{er}, paragraphe 1, point b), du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil ⁽¹⁾.

Les extensions mentionnées au point a) du premier paragraphe sont examinées conformément à la procédure visée à l'article 17 de la directive 2001/83/CE et à l'article 21 de la directive 2001/82/CE.

Article 3

Définitions

Aux fins du présent règlement, on entend par:

- 1) «modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché»:
 - a) pour ce qui est des médicaments à usage humain, une modification du contenu des documents visés aux articles 8 à 12 de la directive 2001/83/CE;
 - b) pour ce qui est des médicaments vétérinaires, une modification du contenu des documents visés aux articles 12 à 15 de la directive 2001/82/CE;
- 2) «modification d'importance mineure» de type I A ou I B: une modification figurant à l'annexe I et remplissant les conditions qui y sont établies;
- 3) «modification d'importance majeure» de type II: une modification qui ne peut être considérée comme une modification d'importance mineure ou comme une extension de l'autorisation de mise sur le marché;
- 4) «État membre de référence»: l'État membre ayant produit, pour un médicament donné, le rapport d'évaluation servant de référence dans le cadre des procédures visées à l'article 1^{er} ou, à défaut, l'État membre choisi comme tel par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché aux fins de l'application du présent règlement;
- 5) «mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité»: une modification provisoire des informations relatives au produit rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament et concernant en particulier un ou plusieurs des points suivants figurant dans le résumé des caractéristiques du produit: indications, posologie, contre-indications, avertissements, espèces cibles et périodes de retrait.

⁽¹⁾ JO L 224 du 18.8.1990, p. 1.

*Article 4***Procédure de notification applicable aux modifications d'importance mineure de type I A**

1. En ce qui concerne les modifications d'importance mineure de type I A, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (ci-après dénommé «le titulaire») adresse simultanément aux autorités nationales compétentes des États membres où le médicament a été autorisé une notification, accompagnée:

- a) de l'ensemble des documents nécessaires, y compris ceux amendés suite à la modification;
- b) d'une liste des États membres concernés et d'un document indiquant l'État membre de référence pour le médicament considéré;
- c) de la redevance correspondante prévue par les réglementations nationales applicables dans les États membres concernés.

2. Une notification ne doit porter que sur une seule modification de type I A. Lorsque plusieurs modifications de type I A doivent être apportées aux termes d'une même autorisation de mise sur le marché, le titulaire de l'autorisation adresse une notification distincte pour chaque modification de type I A souhaitée. Il indique également dans chacune d'elles l'existence des autres notifications.

3. Par dérogation au paragraphe 2, lorsqu'une modification de type I A de l'autorisation de mise sur le marché entraîne des modifications en cascade de type I A, celles-ci peuvent faire l'objet d'une notification unique. Cette notification doit comporter une description de la relation existant entre ces modifications en cascade de type I A.

4. Si, suite à une modification, la révision du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie intégrante de la modification.

5. Si la notification remplit les exigences visées aux paragraphes 1 à 4, l'autorité compétente de l'État membre de référence reconnaît la validité de celle-ci dans les quatorze jours suivant sa réception et en informe les autres autorités compétentes concernées ainsi que le titulaire.

Chaque autorité compétente concernée met à jour, si nécessaire, l'autorisation de mise sur le marché délivrée conformément aux dispositions de l'article 6 de la directive 2001/83/CE ou de l'article 5 de la directive 2001/82/CE.

*Article 5***Procédure de notification applicable aux modifications d'importance mineure de type I B**

1. En ce qui concerne les modifications d'importance mineure de type I B, le titulaire adresse simultanément aux autorités compétentes des États membres où le médicament a été autorisé une notification, accompagnée:

- a) de l'ensemble des documents nécessaires, y compris ceux amendés suite à la modification;
- b) d'une liste des États membres concernés et d'un document indiquant l'État membre de référence pour le médicament considéré;
- c) de la redevance correspondante prévue par les réglementations nationales applicables dans les États membres concernés.

2. Une notification ne doit porter que sur une seule modification de type I B. Lorsque plusieurs modifications de type I B doivent être apportées aux termes d'une même autorisation de mise sur le marché, le titulaire de l'autorisation adresse une notification distincte pour chaque modification de type I B souhaitée; il indique également dans chacune d'elles l'existence des autres notifications.

3. Par dérogation au paragraphe 2, lorsqu'une modification de type I B de l'autorisation de mise sur le marché entraîne des modifications en cascade de type I A ou I B, celles-ci peuvent faire l'objet d'une notification unique. Cette notification doit comporter une description de la relation existant entre ces modifications en cascade de type I.

4. Si, suite à une modification, la révision du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie intégrante de la modification.

5. Si la notification remplit les exigences visées aux paragraphes 1 à 4, l'autorité compétente de l'État membre de référence accuse réception de la notification valide et engage la procédure prévue aux paragraphes 6 à 11.

6. Si, dans les trente jours suivant l'accusé de réception de la notification valide, l'autorité compétente de l'État membre de référence n'a pas adressé au titulaire un avis contraire au sens du paragraphe 8, la modification notifiée est réputée avoir été acceptée par l'ensemble des autorités compétentes des États membres concernés.

L'autorité compétente de l'État membre de référence en informe les autres autorités compétentes des États membres concernés.

7. Chaque autorité compétente concernée met à jour, si nécessaire, l'autorisation de mise sur le marché délivrée conformément aux dispositions de l'article 6 de la directive 2001/83/CE ou de l'article 5 de la directive 2001/82/CE.

8. Lorsque l'autorité compétente de l'État membre de référence estime que la notification ne peut être acceptée, elle en informe, dans le délai visé au paragraphe 6, le titulaire qui a adressé la notification, en indiquant les raisons motivant son avis.

9. Dans les trente jours qui suivent la réception de l'avis visé au paragraphe 8, le titulaire peut modifier la notification de manière à prendre dûment en considération les raisons invoquées. Dans ce cas, les dispositions des paragraphes 6 et 7 s'appliquent à la notification modifiée.

10. Si le titulaire ne modifie pas la notification, celle-ci est réputée avoir été refusée. L'autorité compétente de l'État membre de référence en informe immédiatement le titulaire ainsi que les autres autorités compétentes concernées.

11. Dans les dix jours suivant l'information visée au paragraphe 10, les autorités compétentes des États membres concernés ou le titulaire peuvent saisir l'agence de cette question, conformément aux dispositions de l'article 35, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE ou de l'article 39, paragraphe 2, de la directive 2001/82/CE.

Article 6

Procédure d'autorisation applicable aux modifications d'importance majeure de type II

1. En ce qui concerne les modifications d'importance majeure de type II, le titulaire adresse simultanément aux autorités compétentes des États membres où le médicament a été autorisé, une demande accompagnée:

- a) des renseignements et documents afférents visés aux articles 8 à 12 de la directive 2001/83/CE ou aux articles 12 à 15 de la directive 2001/82/CE;
- b) des données justifiant la modification demandée;
- c) de l'ensemble des documents modifiés suite à la demande;
- d) d'un *addendum* ou de la mise à jour des rapports d'experts/synthèses/résumés existants tenant compte de la modification demandée;
- e) d'une liste des États membres concernés par la demande de modification d'importance majeure de type II et d'un document indiquant l'État membre de référence pour le médicament considéré;
- f) de la redevance correspondante prévue par les réglementations nationales applicables dans les États membres concernés.

2. Une demande ne doit porter que sur une seule modification de type II. Lorsque plusieurs modifications de type II doivent être apportées aux termes d'une même autorisation de mise sur le marché, le titulaire de l'autorisation adresse une demande distincte pour chaque modification souhaitée; il indique également dans chacune d'elles l'existence des autres demandes.

3. Par dérogation au paragraphe 2, lorsqu'une modification de type II entraîne des modifications en cascade, celles-ci peuvent faire l'objet d'une demande unique. Cette demande doit comporter une description de la relation existant entre ces modifications en cascade.

4. Si, suite à une modification, la révision du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie intégrante de la modification.

5. Si la demande remplit les exigences visées aux paragraphes 1 à 4, les autorités compétentes des États membres concernés notifient immédiatement à l'autorité compétente de l'État membre de référence la réception de la demande valide.

6. L'autorité compétente de l'État membre de référence informe les autres autorités compétentes des États membres concernés ainsi que le titulaire de la date du début de la procédure prévue aux paragraphes 7 à 13.

7. Dans les soixante jours qui suivent le début de la procédure, l'autorité compétente de l'État membre de référence élabore un rapport d'évaluation et un projet de décision qui sont adressés aux autres autorités compétentes concernées.

Ce délai peut être réduit en fonction de l'urgence de la question, en particulier pour des considérations relatives à la sécurité.

Ce délai peut être porté à quatre-vingt-dix jours pour des modifications concernant le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques.

Ce délai est porté à quatre-vingt-dix jours pour des modifications concernant le changement ou l'ajout d'une espèce cible non productrice de denrées alimentaires.

8. Dans les délais prévus au paragraphe 7, l'autorité compétente de l'État membre de référence peut demander au titulaire de fournir des renseignements complémentaires dans un délai fixé par elle. La procédure est suspendue jusqu'à ce que ces renseignements complémentaires aient été fournis. Dans ce cas, les délais définis au paragraphe 7 peuvent être prolongés pour une durée à déterminer par l'autorité compétente de l'État membre de référence.

L'autorité compétente de l'État membre de référence en informe les autres autorités compétentes concernées.

9. Dans les trente jours suivant la réception du projet de décision et du rapport d'évaluation, les autres autorités compétentes des États membres concernés reconnaissent le projet de décision et en informent l'autorité compétente de l'État membre de référence.

L'autorité compétente de l'État membre de référence clôt la procédure et en informe les autres autorités compétentes concernées et le titulaire.

10. Chaque autorité compétente concernée modifie, si nécessaire, l'autorisation de mise sur le marché délivrée en vertu des dispositions de l'article 6 de la directive 2001/83/CE ou de l'article 5 de la directive 2001/82/CE, conformément au projet de décision visé au paragraphe 9.

11. Les décisions concernant des modifications relatives à des questions de sécurité sont mises en œuvre dans un délai donné convenu entre l'autorité compétente de l'État membre de référence et le titulaire, en consultation avec les autres autorités compétentes des États membres concernés.

12. Si, dans le délai prévu au paragraphe 9, une ou plusieurs autorités compétentes ne peuvent approuver la reconnaissance mutuelle du projet de décision élaboré par l'autorité compétente de l'État membre de référence, la procédure prévue à l'article 35, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE ou à l'article 39, paragraphe 2, de la directive 2001/82/CE s'applique.

13. Dans les dix jours suivant la fin de la procédure visée au paragraphe 8, et au cas où les autorités compétentes des États membres concernés estiment que la modification ne peut être acceptée, le titulaire peut saisir l'agence de cette question, conformément aux dispositions de l'article 35, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE ou de l'article 39, paragraphe 2, de la directive 2001/82/CE.

Article 7

Vaccins antigrippaux humains

1. La procédure prévue aux paragraphes 2 à 5 s'applique aux modifications des termes des autorisations de mise sur le marché des vaccins antigrippaux humains.

2. Dans les trente jours suivant la date du début de la procédure, l'autorité compétente de l'État membre de référence élabore, sur la base des documents relatifs à la qualité visés dans le module 3 de l'annexe I de la directive 2001/83/CE, un rapport d'évaluation et un projet de décision qui sont adressés aux autres autorités compétentes concernées.

3. Dans le délai prévu au paragraphe 2, l'autorité compétente de l'État membre de référence peut demander au titulaire de fournir des informations complémentaires. Elle en informe les autres autorités compétentes des États membres concernés.

4. Dans les douze jours suivant la réception du projet de décision et du rapport d'évaluation, les autres autorités compétentes des États membres concernés reconnaissent le projet de décision et en informent l'autorité compétente de l'État membre de référence.

5. Les données cliniques et, le cas échéant, les informations concernant la stabilité du médicament sont transmises par le titulaire à l'autorité compétente de l'État membre de référence ainsi qu'aux autres autorités compétentes des États membres concernés, au plus tard douze jours après l'expiration du délai fixé au paragraphe 4.

L'autorité compétente de l'État membre de référence évalue ces données et élabore un projet de décision final dans les sept jours suivant la réception des données. Les autres autorités compétentes concernées reconnaissent le projet de décision final et, dans les sept jours suivant sa réception, adoptent une décision conforme à celui-ci.

6. Si, au cours de la procédure établie aux paragraphes 2 à 5, une autorité compétente soulève une question de santé publique qui constitue, selon elle, un obstacle à la reconnaissance mutuelle de la décision à prendre, la procédure visée à l'article 35, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE s'applique.

Article 8

Pandémie de maladies humaines

En cas de pandémie de grippe humaine, dûment reconnue par l'Organisation mondiale de la santé ou par l'Union dans le cadre de la décision 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil⁽¹⁾, les autorités compétentes peuvent, à titre exceptionnel et temporaire, considérer la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché de vaccins antigrippaux humains comme acceptée après la réception d'une demande et avant la fin de la procédure prévue à l'article 7. Des données complètes concernant la sécurité clinique et l'efficacité peuvent néanmoins être présentées durant cette procédure.

En cas de pandémie de maladies humaines autres que la grippe humaine, le premier alinéa et l'article 7 peuvent être appliqués *mutatis mutandis*.

Article 9

Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité

1. Si le titulaire, en cas de risque pour la santé humaine ou animale, prend des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité, il en informe immédiatement les autorités compétentes. En l'absence d'objection de ces autorités dans les vingt-quatre heures suivant la réception de cette information, les mesures de restriction urgentes sont réputées avoir été acceptées.

Ces mesures sont mises en œuvre dans un délai donné défini en accord avec les autorités compétentes.

⁽¹⁾ JO L 268 du 3.10.1998, p. 1.

En vue de l'application des procédures prévues à l'article 6, la demande de modification correspondante résultant de la mesure de restriction urgente est transmise aux autorités compétentes sans délai et, en tout état de cause, au plus tard dans les quinze jours qui suivent l'introduction de cette mesure.

2. Lorsque les autorités compétentes imposent des mesures de restriction urgentes au titulaire, celui-ci est tenu de soumettre une demande de modification tenant compte des mesures de restriction pour raisons de sécurité qui lui ont été imposées par les autorités compétentes.

Ces mesures sont mises en œuvre dans un délai donné défini en accord avec les autorités compétentes.

En vue de l'application des procédures prévues à l'article 6, la demande de modification correspondante résultant de la mesure de restriction urgente, accompagnée de la documentation appropriée justifiant la modification, est transmise aux autorités compétentes concernées sans délai et, en tout état de cause, au plus tard dans les quinze jours qui suivent l'introduction de cette mesure.

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

Fait à Bruxelles, le 3 juin 2003.

Le présent paragraphe est sans préjudice de l'article 36 de la directive 2001/83/CE et de l'article 40 de la directive 2001/82/CE.

Article 10

Abrogation

Le règlement (CE) n° 541/95 est abrogé.

Les références à celui-ci s'entendent comme faites au présent règlement.

Article 11

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

Il entre en application à compter du 1^{er} octobre 2003.

Par la Commission

Erkki LIIKANEN

Membre de la Commission

ANNEXE I

LISTE ET CONDITIONS APPLICABLES AUX MODIFICATIONS D'IMPORTANCE MINEURE (DE TYPE I A ET I B) APPORTÉES À UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AUX TERMES DES ARTICLES 3 À 5**Indications préliminaires**

Les intitulés des modifications sont numérotés et les sous-catégories sont indiquées par des lettres et des chiffres en caractères plus petits. Les conditions permettant de déterminer si une modification donnée doit suivre une procédure de type I A ou I B sont présentées pour chaque sous-catégorie et apparaissent en dessous de chaque modification.

Afin de couvrir tous les autres changements, il convient de présenter en même temps une demande pour toute modification éventuelle consécutive ou parallèle à la modification demandée et de décrire clairement la relation entre ces modifications.

Pour les notifications incluant un certificat de conformité à la pharmacopée européenne et dans les cas où la modification concerne le dossier soumis pour ce certificat, la documentation requise pour la modification doit être adressée à la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM). Si le certificat est révisé suite à l'évaluation de cette modification, toute autorisation de mise sur le marché concernée doit être mise à jour. Dans de nombreux cas, cette mise à jour peut intervenir par le biais d'une notification de type I A.

Un médicament biologique est un médicament dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite ou extraite à partir d'une source biologique et qui, pour sa caractérisation et la détermination de sa qualité, requiert une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques et des données sur le procédé de production et son contrôle.

Par conséquent, les produits suivants sont considérés comme des médicaments biologiques: les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains, tels que définis, respectivement, à l'article 1^{er}, paragraphe 4, et à l'article 1^{er}, paragraphe 10, de la directive 2001/83/CE; les médicaments vétérinaires immunologiques visés à l'article 1^{er}, paragraphe 7, de la directive 2001/82/CE; les médicaments relevant du champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil ⁽¹⁾; les médicaments de thérapie avancée définis dans la partie IV de l'annexe I de la directive 2001/83/CE.

Un changement du procédé de fabrication d'un composé non protéinique dû à l'introduction ultérieure d'une étape biotechnologique peut être effectué conformément aux dispositions des modifications de type I n° 15 ou n° 21, selon le cas. Cette modification spécifique est sans préjudice des autres modifications figurant dans la présente annexe et susceptibles de s'appliquer dans ce contexte particulier. L'introduction dans un médicament d'un composant protéinique obtenu par un processus biotechnologique figurant dans la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93 entre dans le champ d'application dudit règlement. Il convient de se conformer à la législation communautaire applicable aux groupes de produits spécifiques ⁽²⁾.

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

Aux fins du présent document, «méthode d'essai» a la même signification que «méthode d'analyse» et «limites» a le même sens que «critères d'acceptation».

La Commission, en consultation avec les États membres, l'agence et les milieux intéressés, élaborera et publiera un guide détaillé sur les documents à présenter.

⁽¹⁾ JO L 214 du 24.8.1993, p. 1.

⁽²⁾ L'introduction, dans la fabrication/production de médicaments, d'aliments et ingrédients alimentaires conformes au règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil (JO L 43 du 14.2.1997, p. 1), de colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires entrant dans le champ de la directive 94/36/CEE du Conseil (JO L 237 du 10.9.1994, p. 13), d'additifs alimentaires entrant dans le champ de la directive 88/388/CEE du Conseil (JO L 184 du 15.7.1988, p. 61), de solvants d'extraction au sens de la directive 88/344/CEE du Conseil (JO L 157 du 24.6.1988, p. 28), modifiée en dernier lieu par la directive 92/115/CEE (JO L 409 du 31.12.1992, p. 31), et d'aliments et ingrédients alimentaires issus d'une étape biotechnologique ne doit pas être notifiée comme modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché.

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type	
1.	Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	IA	
	Conditions: Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rester la même entité juridique.		
2.	Changement du nom du médicament	IB	
	Conditions: Il ne doit y avoir aucune confusion possible avec les dénominations de médicaments existants ou avec la dénomination commune internationale (DCI).		
3.	Changement de la dénomination de la substance active	IA	
	Conditions: La substance active doit rester la même.		
4.	Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant d'une substance active pour laquelle on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne	IA	
	Conditions: Le site de fabrication doit rester le même.		
5.	Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant du produit fini	IA	
	Conditions: Le site de fabrication doit rester le même.		
6.	Changement du code ATC		
a)	Médicaments à usage humain	IA	
	Conditions: Le changement est effectué après octroi ou modification du code ATC par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).		
b)	Médicaments vétérinaires	IA	
	Conditions: Le changement est effectué après octroi ou modification du code ATC Vet.		
7.	Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini		
a)	Emballage extérieur pour tous les types de formes pharmaceutiques	Conditions: 1, 2 (voir ci-dessous)	IA
b)	Site de conditionnement primaire		
	1. Formes pharmaceutiques solides, par exemple comprimés et capsules	Conditions: 1, 2, 3, 5	IA
	2. Formes pharmaceutiques semi-solides ou liquides	Conditions: 1, 2, 3, 5	IB
	3. Formes pharmaceutiques liquides (suspensions, émulsions)	Conditions: 1, 2, 3, 4, 5	IB
c)	Toutes les autres opérations de fabrication, excepté la libération des lots	Conditions: 1, 2, 4, 5	IB

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
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'EEE ou d'un pays avec lequel l'Union européenne dispose un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) opérationnel sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF). 2. Le site est dûment autorisé (à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concerné). 3. Le produit en question n'est pas un produit stérile. 4. Il existe une méthode de validation ou bien la validation de la production sur le nouveau site a été effectuée avec succès conformément au protocole en vigueur avec au moins trois lots à l'échelle de production. 5. Le produit en question n'est pas un médicament biologique.		
8. Changement des modalités de libération des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini		
a) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu le contrôle des lots/les essais	Conditions: 2, 3, 4 (voir ci-dessous)	IA
b) Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots		
1. Sans contrôle des lots/essais	Conditions: 1, 2	IA
2. Avec contrôle des lots/essais	Conditions: 1, 2, 3, 4	IA
Conditions: 1. Le fabricant responsable de la libération des lots doit être situé dans l'EEE. 2. Le site est dûment autorisé. 3. Le produit n'est pas un médicament biologique. 4. Le transfert des méthodes des anciennes installations vers le nouveau site ou laboratoire d'essais a été effectué avec succès.		
9. Suppression d'un site de fabrication (y compris site de fabrication d'une substance active, d'une substance intermédiaire ou d'un produit fini, site de conditionnement, site du fabricant responsable de la libération des lots, site où est effectué le contrôle des lots)		IA
Conditions: Néant.		
10. Changement mineur du procédé de fabrication de la substance active		IB
Conditions: 1. Il n'y a pas de variation qualitative ou quantitative du profil d'impuretés ou de modification des propriétés physico-chimiques. 2. La substance active n'est pas une substance biologique. 3. Le procédé de synthèse reste le même: en d'autres termes, les substances intermédiaires utilisées restent les mêmes. Dans le cas de médicaments à base de plantes, l'origine géographique, la production de la substance végétale et la voie de fabrication sont identiques.		

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
11. Changement de la taille du lot de la substance active ou de la substance intermédiaire		
a) Jusqu'à dix fois supérieure à la taille initiale du lot approuvée lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché	Conditions: 1, 2, 3, 4 (voir ci-dessous)	IA
b) Réduction de la taille du lot	Conditions: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Plus de dix fois supérieure à la taille initiale du lot approuvée lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché	Conditions: 1, 2, 3, 4	IB
Conditions: 1. Tout changement des méthodes de fabrication doit résulter uniquement du passage à une échelle supérieure, par exemple, de l'utilisation d'équipements de taille différente. 2. Les résultats d'essais portant sur au moins deux lots conformes 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'affecte pas la reproductibilité du procédé. 5. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.		
12. Changement des spécifications d'une substance active ou d'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active		
a) Resserrement des limites des spécifications	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous)	IA
	Conditions: 2, 3	IB
b) Ajout d'un nouveau paramètre d'essai aux spécifications		
1. D'une substance active	Conditions: 2, 4, 5	IB
2. D'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	Conditions: 2, 4	IB
Conditions: 1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II). 2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication. 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle. 5. La substance active n'est pas une substance biologique.		
13. Changement de la méthode d'essai d'une substance active ou d'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active		
a) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée	Conditions: 1, 2, 3, 5 (voir ci-dessous)	IA
b) Autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'essai	Conditions: 2, 3, 4, 5	IB

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
<p>Conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La méthode d'analyse doit rester la même (on admet, par exemple, la modification de la longueur de colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode); aucune nouvelle impureté ne doit être détectée. 2. Des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables. 3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'essai est au moins équivalente à l'ancienne. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle. 5. La substance active, la matière première, la substance intermédiaire ou le réactif ne sont pas des substances biologiques. 		
14. Changement du fabricant de la substance active ou de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour lequel on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne		
a) Changement du site d'un fabricant déjà approuvé (remplacement ou ajout)	Conditions: 1, 2, 4 (voir ci-dessous)	IB
b) Nouveau fabricant (remplacement ou ajout)	Conditions: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication, les méthodes d'analyse de l'ensemble des substances), la méthode de préparation (y compris la taille des lots) et la voie de synthèse détaillée sont identiques à celles déjà approuvées. 2. Si des substances d'origine humaine ou animale sont utilisées dans le procédé, le fabricant ne recourt à aucun nouveau fournisseur devant faire l'objet d'une évaluation en matière de sécurité virale ou de conformité avec la <i>Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire</i>. 3. L'actuel ou le nouveau fabricant du principe actif n'utilise pas de <i>Drug Master File</i> (dossier permanent de la substance active). 4. Le changement ne concerne pas un médicament contenant une substance active biologique. 		
15. Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne nouveau ou actualisé pour une substance active ou une matière première/une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active		
a) Par un fabricant actuellement approuvé	Conditions: 1, 2, 4 (voir ci-dessous)	IA
b) Par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)		
1. Substance stérile	Conditions: 1, 2, 3, 4	IB
2. Autres substances	Conditions: 1, 2, 3, 4	IA
c) Substance entrant dans un médicament vétérinaire destiné à être utilisé pour des espèces animales présentant un risque d'EST	Conditions: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Les spécifications de la libération du produit fini et de la péremption restent inchangées. 2. Les éventuelles spécifications additionnelles (à la pharmacopée européenne) restent inchangées pour les impuretés et les exigences spécifiques au produit (par exemple dimension des particules, forme polymorphique). 3. La substance active sera testée immédiatement avant l'utilisation, si le certificat de conformité à la pharmacopée européenne n'inclut pas de période de recontrôle ou si l'on ne peut présenter de données pour confirmer celle-ci. 4. Le procédé de fabrication de la substance active, de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif n'inclut pas l'utilisation de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale. 		

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
16. Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne relatif au risque d'EST, nouveau ou actualisé, pour une substance active ou une matière première/une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour un fabricant et un procédé de fabrication actuellement approuvés		
a) Substance entrant dans un médicament vétérinaire destiné à être utilisé pour des espèces animales présentant un risque d'EST	Conditions: Néant	IB
b) Autres substances	Conditions: Néant	IA
17. Changement		
a) De la période de recontrôle de la substance active	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous)	IB
b) Des conditions de stockage de la substance active	Conditions: 1, 2	IB
Conditions:		
1. Les études de stabilité ont été effectuées conformément au protocole actuellement approuvé. Les études doivent montrer que les spécifications applicables sont toujours respectées.		
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité du médicament.		
3. La substance active n'est pas une substance biologique.		
18. Remplacement d'un excipient par un excipient comparable		IB
Conditions:		
1. Le nouvel excipient doit avoir les mêmes caractéristiques fonctionnelles.		
2. Le profil de dissolution du nouveau produit, déterminé sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien (pas de différences significatives en matière de comparabilité — Voir les notes explicatives sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence, annexe II; les principes exposés dans ces notes explicatives concernant les médicaments à usage humain doivent, le cas échéant, être pris en compte pour les médicaments vétérinaires). Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.		
3. Le nouvel excipient ne contient pas de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale. Pour les excipients entrant dans un médicament vétérinaire destiné à être utilisé pour des espèces animales présentant un risque d'EST, une évaluation des risques a été effectuée par l'autorité compétente.		
4. Le remplacement ne concerne pas un médicament contenant une substance active biologique.		
5. 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; le demandeur dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et il donne la garantie que ces études seront finalisées. Les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).		
19. Changement de spécification d'un excipient		
a) Resserrement des limites des spécifications	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous)	IA
	Conditions: 2, 3	IB
b) Ajout d'un nouveau paramètre d'essai de spécification	Conditions: 2, 4, 5	IB

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
Conditions: 1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes (par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II). 2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication. 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle. 5. Le changement ne concerne pas des adjuvants de vaccins ou des excipients biologiques.		
20. Changement de la méthode d'essai d'un excipient		
a) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée	Conditions: 1, 2, 3, 5 (voir ci-dessous)	IA
b) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée pour un excipient biologique	Conditions: 1, 2, 3	IB
c) Autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement d'une méthode d'essai approuvée par une nouvelle méthode d'essai	Conditions: 2, 3, 4, 5	IB
Conditions: 1. La méthode d'analyse doit rester la même (on admet, par exemple, la modification de la longueur de colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode); aucune nouvelle impureté ne doit être détectée. 2. Des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables. 3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'essai est au moins équivalente à l'ancienne. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle. 5. La substance n'est pas un excipient biologique.		
21. Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne nouveau ou actualisé pour un excipient		
a) Par un fabricant actuellement autorisé	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous)	IA
b) Par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)		
1. Substance stérile	Conditions: 1, 2, 3	IB
2. Autres substances	Conditions: 1, 2, 3	IA
c) Substance entrant dans un médicament vétérinaire destiné à être utilisé pour des espèces animales présentant un risque d'EST	Conditions: 1, 2, 3	IB
Conditions: 1. Les spécifications de la libération du produit fini et de la péremption restent inchangées. 2. Les éventuelles spécifications additionnelles (à la pharmacopée européenne) restent inchangées pour les exigences spécifiques au produit (par exemple dimension des particules, forme polymorphique). 3. Le procédé de fabrication de l'excipient n'inclut pas l'utilisation de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale.		

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
22. Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne relatif au risque d'EST, nouveau ou actualisé, pour un excipient		
a) Par un fabricant actuellement autorisé ou un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)	Conditions: Néant	IA
b) Excipient entrant dans un médicament vétérinaire destiné à être utilisé pour des espèces animales présentant un risque d'EST	Conditions: Néant	IB
23. Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif: remplacement d'un produit présentant un risque d'EST par une substance végétale ou de synthèse		
a) Excipient ou réactif utilisé dans la fabrication d'une substance active biologique ou dans la fabrication d'un produit fini contenant une substance active biologique	Conditions: (voir ci-dessous)	IB
b) Autres cas	Conditions: (voir ci-dessous)	IA
Conditions: La spécification de l'excipient et les spécifications de la libération du produit fini et de la péremption restent inchangées.		
24. Changement de la synthèse ou de l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée (s'il est décrit dans le dossier)		
Conditions: 1. Les spécifications restent inchangées; il n'y a pas de variation qualitative ou quantitative du profil d'impuretés ou de modification des propriétés physico-chimiques. 2. L'excipient n'est pas une substance biologique.		
25. Changement en vue de se conformer à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale d'un État membre		
a) Changement des spécifications d'une substance ne figurant pas auparavant dans la pharmacopée européenne en vue de se conformer à celle-ci ou à la pharmacopée nationale d'un État membre		
1. Substance active	Conditions: 1, 2 (voir ci-dessous)	IB
2. Excipient	Conditions: 1, 2	IB
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. Substance active	Conditions: 1, 2	IA
2. Excipient	Conditions: 1, 2	IA
Conditions: 1. Le changement est effectué exclusivement pour se conformer à la pharmacopée. 2. Les éventuelles spécifications (complémentaires à la pharmacopée) restent inchangées pour les exigences spécifiques au produit (par exemple dimension des particules, forme polymorphique).		

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
26. Changement des spécifications du conditionnement primaire du produit fini		
a) Resserrement des limites des spécifications	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous)	IA
	Conditions: 2, 3	IB
b) Ajout d'un nouveau paramètre d'essai	Conditions: 2, 4	IB
Conditions:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II). 2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication. 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle. 		
27. Changement d'une méthode d'essai du conditionnement primaire du produit fini		
a) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous)	IA
b) Autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'essai	Conditions: 2, 3, 4	IB
Conditions:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. La méthode d'analyse doit rester la même (on admet, par exemple, la modification de la longueur de colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode). 2. Des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables. 3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'essai est au moins équivalente à l'ancienne. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle. 		
28. Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini [par exemple couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille (utilisation d'un plastique différent)]		IA
Conditions:		
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.		
29. Changement de la composition qualitative et/ou quantitative du matériau de conditionnement primaire		
a) Formes pharmaceutiques semi-solides ou liquides	Conditions: 1, 2, 3, 4 (voir ci-dessous)	IB
b) Toutes les autres formes pharmaceutiques	Conditions: 1, 2, 3, 4	IA
	Conditions: 1, 3, 4	IB

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
Conditions: 1. Le produit concerné est ni un produit biologique ni un produit stérile. 2. Le changement concerne uniquement le même type et le même matériel de conditionnement (passage d'un blister à un autre blister). 3. Pour ce qui est de ses propriétés pertinentes, le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé. 4. Les études de stabilité appropriées réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; 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 résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).		
30. Changement (remplacement, ajout ou suppression) du fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement (lorsqu'ils sont mentionnés dans le dossier), à l'exclusion des chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs		
a) Suppression d'un fournisseur	Conditions: 1 (voir ci-dessous)	IA
b) Remplacement ou ajout d'un fournisseur	Conditions: 1, 2, 3, 4	IB
Conditions: 1. L'élément ou le dispositif de conditionnement n'est pas supprimé. 2. La composition qualitative et quantitative des éléments/dispositifs de conditionnement reste la même. 3. Les spécifications et la méthode du contrôle de qualité sont au moins équivalentes. 4. La méthode et les conditions de stérilisation (le cas échéant) restent identiques.		
31. Changement des contrôles en cours de fabrication ou des limites appliquées durant la fabrication du produit		
a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous)	IA
	Conditions: 2, 3	IB
b) Ajout de nouveaux contrôles et de nouvelles limites	Conditions: 2, 4	IB
Conditions: 1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement pris lors d'évaluations précédentes (par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II). 2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité. 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle.		
32. Changement de la taille du lot de produit fini		
a) Jusqu'à dix fois supérieure à la taille initiale du lot approuvée lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché	Conditions: 1, 2, 3, 4, 5 (voir ci-dessous)	IA
b) Dix fois inférieure à la taille initiale	Conditions: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Autres cas	Conditions: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type	
<p>Conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le changement n'affecte pas la reproductibilité et/ou la constance du produit. 2. Le changement concerne uniquement des formes pharmaceutiques orales à libération immédiate standard et des formes liquides non stériles. 3. Tout changement des méthodes de fabrication et/ou des contrôles en cours de fabrication doit résulter uniquement de la modification de la taille des lots, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente. 4. Il existe une méthode de validation ou bien la validation de la production a été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur avec au moins trois lots de la nouvelle taille proposée conformément aux lignes directrices applicables. 5. Le remplacement ne concerne pas un médicament contenant une substance active 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. Les études de stabilité appropriées réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; 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 résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée). 			
33.	Changement mineur apporté à la fabrication du produit fini	IB	
<p>Conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le principe général de fabrication reste identique. 2. Le nouveau procédé doit permettre la fabrication d'un produit équivalent sous tous les aspects de qualité, de sécurité et d'efficacité. 3. Le médicament ne contient pas de substance active biologique. 4. En cas de modification du procédé de stérilisation, le changement se fait uniquement pour un cycle standard figurant dans la pharmacopée. 5. Les études de stabilité appropriées réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; 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 résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée). 			
34.	Changement du système de coloration ou d'aromatisation actuellement utilisé pour le produit fini		
a)	Réduction ou suppression d'un ou plusieurs composants		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Du système de coloration 	Conditions: 1, 2, 3, 4, 7 (voir ci-dessous)	IA
	<ol style="list-style-type: none"> 2. Du système d'aromatisation 	Conditions: 1, 2, 3, 4, 7	IA
b)	Augmentation, ajout ou remplacement d'un ou plusieurs composants		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Du système de coloration 	Conditions: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
	<ol style="list-style-type: none"> 2. Du système d'aromatisation 	Conditions: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
<p>Conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il n'y a pas de changements des caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (par exemple temps de désagrégation, profil de dissolution). 2. Tout ajustement mineur de la préparation en vue de conserver le poids total doit être effectué à l'aide d'un excipient qui constitue déjà une part importante de la formulation du produit fini. 3. Les spécifications du produit fini ont été actualisées uniquement en ce qui concerne l'apparence/l'odeur/le goût et, le cas échéant, la suppression ou l'ajout d'essais d'identification. 			

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
<p>4. Les études de stabilité (à long terme et en conditions accélérées) réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et il donne la garantie que ces études seront finalisées. Les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée). De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.</p> <p>5. Tout nouveau composant doit être conforme aux directives applicables (par exemple directive 78/25/CEE modifiée pour les colorants et directive 88/388/CEE pour les arômes).</p> <p>6. Les nouveaux composants ne doivent pas contenir de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale ou de conformité avec la <i>Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire</i>.</p> <p>7. Les médicaments vétérinaires biologiques administrés par voie orale, dans lesquels l'agent de coloration ou d'aromatisation est important pour l'administration aux espèces cibles animales, sont exclus.</p>		
35. Changement de la masse de l'enrobage des comprimés ou de la masse des capsules vides		
a) Formes pharmaceutiques orales à libération immédiate	Conditions: 1, 3, 4 (voir ci-dessous)	IA
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée	Conditions: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Conditions:</p> <p>1. Le profil de dissolution du nouveau produit, déterminé sur la base d'au moins deux lots de taille pilote, est comparable à l'ancien. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.</p> <p>2. L'enrobage n'est pas un facteur critique pour le mécanisme de libération.</p> <p>3. Les spécifications du produit fini ont été mises à jour uniquement en ce qui concerne le poids et les dimensions, lorsque c'était nécessaire.</p> <p>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; le demandeur dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et il donne la garantie que ces études seront finalisées. Les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).</p>		
36. Changement de la forme ou des dimensions du récipient ou de la fermeture		
a) Formes pharmaceutiques stériles et médicaments biologiques	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous)	IB
b) Autres formes pharmaceutiques	Conditions: 1, 2, 3	IA
<p>Conditions:</p> <p>1. Il n'y a pas de changement de la composition qualitative ou quantitative du récipient.</p> <p>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.</p> <p>3. En cas de modification de l'espace libre (<i>head space</i>) ou du ratio surface/volume, 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 (trois lots pour les médicaments biologiques); le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois (six mois pour les médicaments biologiques). La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).</p>		

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
37. Changement des spécifications du produit fini		
a) Resserrement des limites des spécifications	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous)	IA
	Conditions: 2, 3	IB
b) Ajout d'un nouveau paramètre d'essai	Conditions: 2, 4, 5	IB
<p>Conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II). 2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication. 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle. 5. La méthode d'essai ne s'applique pas à une substance active biologique ou à un excipient biologique entrant dans le médicament. 		
38. Changement de la méthode d'essai du produit fini		
a) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée	Conditions: 1, 2, 3, 4, 5 (voir ci-dessous)	IA
b) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée pour une substance active biologique ou un excipient biologique	Conditions: 1, 2, 3, 4	IB
c) Autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'essai	Conditions: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La méthode d'analyse doit rester la même (on admet, par exemple, la modification de la longueur de colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode). 2. Des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables. 3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'essai est au moins équivalente à l'ancienne. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle. 5. La méthode d'essai ne s'applique pas à une substance active biologique ou à un excipient biologique entrant dans le médicament. 		
39. Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages (à l'exception de la barre de sécabilité des comprimés sécables) existant sur les comprimés ou modification de l'impression des capsules, y compris remplacement ou ajout d'encre utilisées pour le marquage des médicaments		IA
<p>Conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Les spécifications de la libération du produit fini et de la péremption restent inchangées (à l'exception de l'apparence). 2. Toute nouvelle encre doit être conforme à la législation pharmaceutique applicable. 		

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
40.	Changement des dimensions des comprimés, capsules, suppositoires ou ovules, sans modification de la composition qualitative ou quantitative et de la masse moyenne	
a)	Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables	Conditions: 1, 2 (voir ci-dessous) IB
b)	Tous les autres comprimés, capsules, suppositoires et ovules	Conditions: 1, 2 IA
Conditions:		
1. Le profil de dissolution du produit reformulé est comparable à l'ancien. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.		
2. Les spécifications de la libération du produit fini et de la péremption restent inchangées (à l'exception des dimensions).		
41.	Changement de la taille d'emballage du produit fini	
a)	Changements du nombre d'unités (comprimés, ampoules, etc.) dans un emballage	
1.	Modification dans les limites des tailles d'emballage actuellement approuvées	Conditions: 1, 2 (voir ci-dessous) IA
2.	Modification en dehors des limites des tailles d'emballage actuellement approuvées	Conditions: 1, 2 IB
b)	Changement du poids/volume de remplissage de produits multidoses à usage non parentéral	Conditions: 1, 2 IB
Conditions:		
1. La nouvelle taille d'emballage doit correspondre à la posologie et à la durée de traitement approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.		
2. Le matériau de conditionnement primaire reste le même.		
42.	Changement	
a)	De la durée de conservation du produit fini	
1.	Tel que conditionné pour la vente	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous) IB
2.	Après la première ouverture	Conditions: 1, 2 IB
3.	Après dilution ou reconstitution	Conditions: 1, 2 IB
b)	Des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué	Conditions: 1, 2, 4 IB
Conditions:		
1. Les études de stabilité ont été effectuées conformément au protocole actuellement approuvé. Les études doivent montrer que les spécifications applicables sont toujours respectées.		
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.		
3. La durée de conservation ne dépasse pas cinq ans.		
4. Le produit n'est pas un médicament biologique.		

Intitulé de la modification/conditions à remplir		Type
43. Ajout, remplacement ou suppression d'un doseur ou d'un dispositif d'administration ne faisant pas partie intégrante du conditionnement primaire (à l'exclusion des chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs)		
a) Médicaments à usage humain		
1. Ajout ou remplacement	Conditions: 1, 2 (voir ci-dessous)	IA
2. Suppression	Conditions: 3	IB
b) Médicaments vétérinaires	Conditions: 1, 2	IB
Conditions:		
1. Le doseur proposé doit délivrer précisément la dose requise pour le produit concerné conformément à la posologie approuvée; les résultats des études réalisées doivent être disponibles.		
2. Le nouveau dispositif est compatible avec le médicament.		
3. Le médicament peut toujours être délivré de manière précise.		
44. Changement des spécifications d'un doseur ou d'un dispositif d'administration pour des médicaments vétérinaires		
a) Resserrement des limites des spécifications	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous)	IA
	Conditions: 2, 3	IB
b) Ajout d'un nouveau paramètre d'essai	Conditions: 2, 4	IB
Conditions:		
1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II).		
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication.		
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées.		
4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle.		
45. Changement de la méthode d'essai d'un doseur ou d'un dispositif d'administration pour des médicaments vétérinaires		
a) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée	Conditions: 1, 2, 3 (voir ci-dessous)	IA
b) Autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement d'une méthode approuvée par une nouvelle méthode d'essai	Conditions: 2, 3, 4	IB
Conditions:		
1. Il est démontré que la méthode nouvelle ou actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.		
2. Des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables.		
3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'essai est au moins équivalente à l'ancienne.		
4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle.		

Intitulé de la modification/conditions à remplir	Type
46. Changement du résumé des caractéristiques du produit d'un médicament essentiellement similaire, suite à une décision de la Commission concernant une saisine relative à un médicament original, conformément à l'article 30 de la directive 2001/83/CE ou de l'article 34 de la directive 2001/82/CE	IB
<p>Conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="300 524 1230 600">1. Le résumé des caractéristiques du produit proposé est identique, pour les sections concernées, à celui annexé à la décision de la Commission concernant la procédure de saisine relative au médicament original.<li data-bbox="300 607 1230 656">2. La demande doit être présentée dans les quatre-vingt-dix jours suivant la publication de la décision de la Commission.	

ANNEXE II

MODIFICATIONS APPORTÉES À UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ NÉCESSITANT L'INTRODUCTION D'UNE DEMANDE D'EXTENSION CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 2

Les changements, dont la liste figure ci-dessous, sont considérés comme une demande d'«extension», conformément à l'article 2.

Une extension ou une modification de l'autorisation de mise sur le marché existante devra être délivrée par les autorités compétentes.

Le nom du médicament sera identique pour l'«extension» et pour l'autorisation de mise sur le marché existante.

La Commission, en consultation avec les États membres, l'agence et les milieux intéressés, élaborera et publiera un guide détaillé sur les documents à présenter.

Changements nécessitant une demande d'extension1. *Changements de la ou des substances actives:*

- i) remplacement de la ou des substances actives par un sel, un complexe d'esters ou un dérivé différents (avec la même fraction thérapeutique), si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives;
- ii) remplacement de la substance active par un isomère ou un mélange d'isomères différents, remplacement d'un mélange par un isomère unique (par exemple, remplacement d'un racémique par un énantiomère unique), si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives;
- iii) remplacement d'une substance biologique ou d'un produit issu de la biotechnologie par un autre de structure moléculaire légèrement différente; modification du vecteur utilisé pour produire l'antigène ou la matière d'origine, notamment une banque de nouvelles cellules mères provenant d'une source différente, si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives;
- iv) utilisation d'un nouveau ligand ou mécanisme de couplage dans un médicament radiopharmaceutique;
- v) changement du solvant d'extraction ou du ratio substance végétale/préparation à base de celle-ci, si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives.

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

- i) changement de la biodisponibilité;
- ii) changement de la pharmacocinétique, c'est-à-dire de la vitesse de libération;
- iii) modification d'un dosage/d'une activité ou ajout d'un nouveau/d'une nouvelle;
- iv) modification d'une forme pharmaceutique ou ajout d'une nouvelle;
- v) modification d'une voie d'administration ou ajout d'une nouvelle⁽¹⁾.

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

Changement ou ajout d'espèces cibles.

⁽¹⁾ Pour l'administration par voie parentérale, il est nécessaire de distinguer entre les voies intra-artérielle, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée et autre. Pour l'administration aux volailles, les voies respiratoire, orale et oculaire (nébulisation) utilisées pour la vaccination sont considérées comme équivalentes.