

LES DIFFERENTS TYPES DE MODIFICATIONS

Les modifications sont définies comme suit:

Modifications mineures (type I) : sont considérées comme mineures les modifications dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles.

Les modifications mineures sont de 2 types : **IA et IB**

Type IA : ce type de modification ne requière pas d'autorisation préalable mais doit être notifié au Ministère de la Santé avant sa mise en œuvre.

Type IB : ce type de modification nécessite l'autorisation préalable du ministère de la santé avant sa mise en œuvre.

Modifications majeures (type II) : sont considérées comme majeures, les modifications qui sont susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné. Ces modifications requièrent une autorisation préalable établie par le ministère de la santé avant leur mise en œuvre.

Il est à préciser que l'administration peut procéder au contrôle qualité des médicaments ayant fait l'objet de demandes de modifications majeures de type II.

CLASSIFICATION DES MODIFICATIONS

Les modifications sont réparties en 3 catégories:

- Modifications administratives
- Modifications qualitatives
- Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et l'innocuité.

La classification de ces modifications est fixée à l'annexe 1 ci-dessous.

Il est à préciser que tout changement dans les caractéristiques essentielles du conditionnement d'un médicament doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché, tel que prévu à l'alinéa 1 de l'article 10 de la loi n°17-04.

Les changements affectant les caractéristiques essentielles du conditionnement sont visés aux points B.II.e.1, B.II.e.4 et B.II.e 5 de l'annexe 1 du présent document.

ANNEXE 1

Classification des modifications

A. I. MODIFICATIONS ADMINISTRATIVES

A.1. Changement du nom du titulaire de l'AMM ou transfert de titularité	IB
A.2. Changement de l'adresse du titulaire de l'AMM	IA
A.3. Changement dans la dénomination (de fantaisie) du médicament	IB
A.4. Changement du nom du titulaire de l'AMM ou transfert de titularité dans le pays d'origine s'il y a lieu	IB
A.5. Changement de l'adresse du titulaire de l'AMM dans le pays d'origine s'il y a lieu	IA
A.6. Cession de dossier (produit sous licence devient un produit local)	IB
A.7. Changement dans la dénomination de la substance active ou d'un excipient	IB
A.8. Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant (sans changement de site) d'une substance active, d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisé(e) dans la fabrication de la substance active (si précisé dans le dossier du produit)	IB
A.9. Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant (sans changement de site) du produit fini (y compris les sites de libération des lots et de contrôle de la qualité).	IB
A.10. Suppression de sites de fabrication (y compris pour une substance active, une substance intermédiaire ou un produit fini), d'un site de conditionnement, d'un fabricant responsable de la libération des lots, d'un site de contrôle des lots ou d'un fournisseur de matières premières, de réactifs ou d'excipients (si mentionné dans le dossier)	IB

A.II. AUTRES MODIFICATIONS

Autres modifications administratives	
La modification ne correspond à aucun des types de modifications administratives précitées	II

B. MODIFICATIONS QUALITATIVES

B.1 SUBSTANCE ACTIVE

B.1. a) Fabrication

B.1.a.1 Changement du fabricant d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication d'une substance active, ou changement du fabricant de la substance active (y compris, le cas échéant, les sites de contrôle de qualité), lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la pharmacopée	
a) Le fabricant proposé fait partie du même groupe pharmaceutique que le fabricant actuel approuvé	IA
b) Introduction d'un fabricant de la substance active sur la base d'un DMF	II
c) Le fabricant proposé applique une voie de synthèse ou des conditions de fabrication substantiellement différentes, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes de la substance active, comme le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité	II
d) Nouveau fabricant de matière première nécessitant une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST	II
e) Le changement concerne une substance active biologique ou une matière première, un réactif ou un intermédiaire utilisés dans la fabrication d'un médicament biologique/immunologique	II
f) Changements dans les modalités des tests de contrôle de qualité de la substance active – remplacement ou ajout d'un site d'essai ou de contrôle des lots	IB
g) Ajout d'un site de stérilisation pour la substance active, qui utilise une méthode de la pharmacopée	IB
h) Introduction d'un nouveau site de micronisation	IA
i) Changements dans les modalités des tests de contrôle de qualité d'une substance active biologique: remplacement ou ajout d'un site d'essai/de contrôle des lots recourant notamment à une méthode biologique, immunologique ou immunochimique	II
j) Nouveau site de stockage de la banque de cellules primaires et/ou des banques de cellules de travail	IB
B.1.a.2 Changements dans le procédé de fabrication de la substance active	
a) Changement dans le procédé de fabrication de la substance active, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament	II
b) Le changement concerne une substance biologique/ immunologique ou l'utilisation d'une substance différente dérivée chimiquement dans la fabrication d'une substance biologique/immunologique, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, et n'est pas lié à un protocole	II
c) Le changement concerne un médicament à base de plantes et porte sur l'origine géographique, la voie de fabrication ou la production	II
d) Changement mineur de la partie confidentielle d'un dossier permanent de la substance active	IB

B.I.a.3 Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) de la substance active ou de la substance intermédiaire utilisée dans le procédé de fabrication de la substance active	
a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot	IA
b) Jusqu'à 10 fois inférieure	IA
c) La modification nécessite l'évaluation de la comparabilité d'une substance active biologique/immunologique	II
d) Plus de 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot	IB
e) L'échelle pour une substance active biologique/immunologique est augmentée/diminuée sans changement de procédé (par exemple duplication d'une ligne)	IB

B.I.a.4 Changement dans les essais en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication de la substance active	
a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	IA
b) Ajout d'un nouvel essai et de nouvelles limites en cours de fabrication	IA
c) Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication	IA
d) Extension des limites approuvées appliquées 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) Ajout ou remplacement d'un essai en cours de fabrication en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB

B.I.a.5 Changements dans la substance active d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine	
a) Remplacement de la ou des souches d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine	II

B.I.b) Contrôle de la substance active

B.I.b.1 Changement des paramètres de spécification et/ou des limites d'une substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active	
a) Resserrement des limites de spécification	IA
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	IA
c) suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète)	IA
d) Suppression d'un paramètre de spécification susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini	II
e) Modification en dehors des limites des spécifications pour la substance active	II
f) Extension des limites des spécifications approuvées pour les matières premières/substances intermédiaires, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini	II
g) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des substances biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB
h) lorsqu'il n'existe pas de monographie pour la substance active dans la pharmacopée, remplacement de la spécification interne par une spécification d'une pharmacopée non officielle	IB

B.I.b.2 Changement dans la procédure d'essai pour la substance active ou une matière première/un réactif/un intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active	
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai	IA
b) Suppression d'une procédure d'essai pour la substance active ou une matière première/un réactif/un intermédiaire, lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	IA
c) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) pour un réactif, n'ayant pas d'effet significatif sur la qualité globale de la substance active	IA
d) Changement (ou remplacement) concernant une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou concernant une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique	II
e) Autres changements concernant une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) de la substance active ou d'une matière première/d'un intermédiaire	IB

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

B.I.c.1 Changement dans le conditionnement primaire de la substance active	
a) Composition qualitative et/ou quantitative	IA
b) Composition qualitative et/ou quantitative pour les substances actives biologiques ou immunologiques stériles et non congelées	II
c) Substances actives liquides (non stériles)	IB

B.I.c.2 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire de la substance active	
a) Resserrement des limites des spécifications	IA
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	IA
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif	IA
d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité.	IB

B.I.c.3 Changement dans la procédure d'essai du conditionnement primaire de la substance active	
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai	IA
b) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	IA
c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	IA

B.I.d) *Stabilité*

B.I.d.1 Changement dans la période de recontrôle/de stockage ou dans les conditions de stockage de la substance active lorsque le dossier approuvé ne contient pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne couvrant la période de recontrôle	
a) Période de recontrôle/de stockage	
1. Réduction	IA
2. Extension de la période de recontrôle sur la base d'une extrapolation des données de stabilité non conformes aux lignes directrices ICH	II
3. Extension de la période de stockage d'une substance active biologique/immunologique non conforme à un protocole de stabilité approuvé	II
4. Extension ou introduction d'une période de recontrôle/de stockage sur la base de données en temps réel	IB

b) Conditions de stockage	
1. Adoption de conditions de stockage de la substance active plus restrictives	IA
2. Changement dans les conditions de stockage de substances actives biologiques ou immunologiques lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées conformément à un protocole de stabilité actuellement approuvé	II
3. Changement dans les conditions de stockage de la substance active	IB
c) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé	IA

B.II. PRODUIT FINI

B.II.a) Description et composition

B.II.a.1 Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages, y compris remplacement ou ajout d'encres utilisées pour le marquage des médicaments	
a) Changement de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages	IA
b) Changement des lignes de sécabilité conçues pour une division en parts égales	IB

B.II.a.2 Changement dans la forme ou les dimensions de la forme pharmaceutique	
a) Comprimés à libération immédiate, capsules, suppositoires ou ovules	IA
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales	IB
c) Ajout d'une nouvelle trousse pour préparation radiopharmaceutique avec un volume de remplissage différent	II

B.II.a.3 Changements dans la composition (excipients) du produit fini	
a) Changements dans les composants du système d'aromatisation ou de coloration	
1. Ajout, suppression ou remplacement	IB
2. Augmentation ou réduction	IB
b) Autres excipients	
1. Tout ajustement mineur de la composition quantitative du produit fini pour ce qui est des excipients	IB
2. Changements qualitatifs ou quantitatifs concernant un ou plusieurs excipients, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité du médicament	II
3. Changement concernant un médicament biologique/immunologique	II
4. Tout nouvel excipient impliquant l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST	II
5. Changement étayé par une étude de bioéquivalence	II
6. Remplacement d'un seul excipient par un excipient comparable ayant les mêmes caractéristiques fonctionnelles et à un niveau similaire	IB

B.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	
a) Formes pharmaceutiques solides à usage oral	IB
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée pour lesquelles l'enrobage est un facteur déterminant du mécanisme de libération	II

B.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	
	II

B.II.a.6 Suppression du récipient à solvant/diluant dans l'emballage	
	IB

B.II.b) Fabrication

B.II.b.1 Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini	
a) Site de conditionnement secondaire	IB
b) Site de conditionnement primaire	IB
c) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire, pour les médicaments biologiques/immunologiques ou pour les formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes	II
d) Site nécessitant une inspection initiale ou spécifique à un produit	II
e) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles	IB
f) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire pour les médicaments stériles (y compris ceux qui sont fabriqués dans des conditions d'asepsie), à l'exclusion des médicaments biologiques/immunologiques	IB

B.II.b.2 Changement des modalités des essais de contrôle de qualité du produit fini	
a) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais/les contrôles des lots	IB
b) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais/les contrôles des lots pour un médicament biologique/immunologique, les méthodes d'essai appliquées dans ce site étant des méthodes biologiques/immunologiques	II

B.II.b.3 Changement dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris d'un intermédiaire utilisé dans la fabrication du produit fini	
a) Changement mineur dans le procédé de fabrication	IA
b) Changements dans un procédé de fabrication, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament	II
c) Le produit est un médicament biologique ou immunologique et le changement nécessite une évaluation de la comparabilité	II
d) Introduction d'une méthode non standard de stérilisation terminale	II
e) Introduction ou augmentation du surdosage utilisé pour la substance active	II
f) Changement mineur dans le procédé de fabrication d'une suspension aqueuse buvable	IB

B.II.b.4 Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) du produit fini	
a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initialement approuvée du lot	IA
b) Jusqu'à dix fois inférieure	IA
c) Le changement nécessite l'évaluation de la comparabilité d'un médicament biologique/immunologique 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 complexes	II
e) Taille plus de 10 fois supérieure à la taille initialement approuvée du lot pour les formes pharmaceutiques (orales) à libération immédiate	IB
f) L'échelle pour un médicament biologique ou immunologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé (par exemple duplication d'une ligne)	IB

B.II.b.5 Changement dans les essais en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication du produit fini	
a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	IA
b) Ajout d'un ou plusieurs nouveaux essais et de nouvelles limites	IA
c) Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication	IA
d) Suppression d'un essai en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	II

e) Extension des limites de contrôle en cours de fabrication approuvées, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	II
f) Ajout ou remplacement d'un essai en cours de fabrication en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB

B.II.c) Contrôle des excipients

B.II.c.1 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites d'un excipient	
a) Resserrement des limites de spécification	IA
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	IA
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif	IA
d) Changement en dehors des limites de spécifications approuvées	II
e) Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	II
f) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des produits biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB
g) Lorsqu'il n'existe pas de monographie dans la pharmacopée pour l'excipient, remplacement de la spécification interne par une spécification d'une pharmacopée non officielle	IB

B.II.c.2 Changement dans la procédure d'essai pour un excipient	
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée	IA
b) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	IA
c) Changement important ou remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique	II
d) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	IB

B.II.c.3 Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif présentant un risque d'EST	
a) Remplacement d'une matière présentant un risque d'EST par une matière végétale ou de synthèse	
1. Pour les excipients ou les réactifs non utilisés dans la fabrication d'une substance active biologique/immunologique ou dans un médicament biologique/immunologique	IA
2. Pour les excipients ou les réactifs utilisés dans la fabrication d'une substance active biologique/immunologique ou dans un médicament biologique/immunologique	IB
b) Changement ou introduction d'une matière présentant un risque d'EST ou remplacement d'une telle matière par une autre matière présentant un risque d'EST, non couverte par un certificat de conformité EST	II

B.II.c.4 Changement dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée (si le dossier en contient une description) ou d'un nouvel excipient	
a) Changement mineur dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée ou d'un nouvel excipient	IA
b) Il y a une incidence sur les spécifications ou bien un changement dans les propriétés physico-chimiques de l'excipient, susceptible de nuire à la qualité du produit fini	II
c) L'excipient est une substance biologique ou immunologique.	II

B.II.d) Contrôle du produit fini

B.II.d.1 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du produit fini	
a) Resserrement des limites de spécification	IA
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	IA
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple suppression d'un paramètre tel que l'odeur, le goût ou l'essai d'identification d'une matière colorante ou aromatisante)	IA
d) Changement en dehors des limites de spécifications approuvées	II
e) Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	II
f) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des produits biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB
g) Actualisation du dossier en vue de se conformer aux dispositions d'une monographie générale actualisée de la pharmacopée pour le produit fini	IA
h) Introduction d'une méthode Pharmacopée pour remplacer la méthode actuelle enregistrée.	IA

B.II.d.2 Changement dans la procédure d'essai du produit fini	
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée	IA
b) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une méthode alternative est déjà autorisée	IA
c) Changement important (ou remplacement) concernant une méthode d'essai biologique/immunologique/immunochimique ou une méthode utilisant un réactif biologique ou remplacement d'une préparation de référence biologique non couverte par un protocole approuvé	II
d) Autres changements concernant une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	IB
e) Actualisation de la procédure d'essai en vue de se conformer à la monographie générale actualisée de la pharmacopée	IA
f) Pour attester la conformité avec la pharmacopée et supprimer la référence à la méthode d'essai interne obsolète ainsi que le numéro de cette méthode	IA

B.II.d.3 Modifications liées à l'introduction de la libération en temps réel ou de la libération paramétrique dans la fabrication du produit fini	
	II

B.II.e) Système de fermeture du contenant

B.II.e.1 Changement dans le conditionnement primaire du produit fini	
a) Composition qualitative et quantitative	
1. Formes pharmaceutiques solides	IB
2. Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles	IB
3. Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques)	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	
1. Formes pharmaceutiques solides, semi-solides ou liquides non stériles	IB
2. Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques	II

B.II.e.2 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire du produit fini	
a) Resserrement des limites de spécification	IA
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	IA
c) Suppression d'un paramètre de spécification	IA
d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB

B.II.e.3 Changement dans la procédure d'essai pour le conditionnement primaire du produit fini	
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée	IA
b) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	IA
c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	IA

B.II.e.4 Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire)	
a) Médicaments non stériles	IA
b) Le changement de la forme ou des dimensions concerne un élément fondamental du matériau de conditionnement, ce qui peut avoir des répercussions significatives sur le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini	II
c) Médicaments stériles	IB

B.II.e.5 Changement de la taille de l'emballage du produit fini	
a) Changement du nombre d'unités (comprimés, ampoules, etc.) dans un emballage pour remplacement d'une présentation d'un médicament par une autre présentation	
1. Modification dans les limites des tailles d'emballage actuellement approuvées	IB
2. Modification en dehors des limites des tailles d'emballage actuellement approuvées	IB

B.II.e.6 Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini [par exemple couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille (utilisation d'un plastique différent)]	
a) Changement qui a une incidence sur les informations «produit»	IA
b) Changement qui n'a pas d'incidence sur les informations «produit»	IA

B.II.e.7 Changement de fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement (lorsqu'il est mentionné dans le dossier)	
a) Suppression d'un fournisseur	IA
b) Remplacement ou ajout d'un fournisseur	IA
c) Tout changement concernant des fournisseurs de chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs	II

B.II.f) Stabilité

B.II.f.1 Changement de la durée de conservation ou des conditions de stockage du produit fini	
a) Réduction de la durée de conservation du produit fini	
1. Tel que conditionné pour la vente	IB
2. Après la première ouverture	IB
3. Après dilution ou reconstitution	IB
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)	IB

2. Après la première ouverture (sur la base de données en temps réel)	IB
3. Après dilution ou reconstitution (sur la base de données en temps réel)	IB
4. Extension de la durée de conservation fondée sur l'extrapolation de données sur la stabilité qui ne sont pas en conformité avec les lignes directrices ICH	II
5. Extension de la durée de conservation d'un médicament biologique ou immunologique conformément à un protocole de stabilité approuvé	IB
c) Changement des conditions de stockage des médicaments biologiques, lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées en conformité avec un protocole de stabilité approuvé	II
d) Changement des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué	IB
e) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé	IA

B.III CEP/TSE/MONOGRAPHIES

B.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	
a) Certificat de conformité à la monographie correspondante de la pharmacopée européenne	
1. Nouveau certificat présenté par un fabricant déjà approuvé	IA
2. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé	IA
3. Nouveau certificat présenté par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)	IB
4. Suppression de certificats (lorsqu'il existe plusieurs certificats pour une matière)	IB
5. Nouveau certificat pour une substance active non stérile destinée à être utilisée dans un médicament 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	IB
b) Certificat de conformité à la pharmacopée européenne relatif au risque d'EST pour une substance active/une matière première/un réactif/un intermédiaire/un excipient	
1. Nouveau certificat pour une substance active, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé	IA
2. Nouveau certificat pour une matière première, un réactif, un intermédiaire ou un excipient, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé	IA
3. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé	IA
4. Suppression de certificats (lorsqu'il existe plusieurs certificats pour une matière)	IA
5. Certificat nouveau ou actualisé présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé utilisant 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

B.III.2 Changement en vue de se conformer à la pharmacopée	
a) Changement de la (des) spécification(s) d'une substance ne figurant pas auparavant dans la pharmacopée en vue de se conformer à celle-ci	
1. Substance active	IA
2. Excipient/matière première de la substance active	IA
b) Changement en vue de se conformer à une mise à jour de la monographie applicable de la pharmacopée	IA
c) Changement de spécifications en vue de conformer à la pharmacopée	IA

B.IV DISPOSITIFS MÉDICAUX FAISANT PARTIE INTEGRANTE D'UN MEDICAMENT

B.IV.1 Changement d'un doseur ou d'un dispositif d'administration	
a) Ajout ou remplacement d'un dispositif ne faisant pas partie intégrante du conditionnement primaire	
1- Dispositif muni d'un certificat d'enregistrement	IB
2- Chambre d'inhalation pour les aérosols-doseurs ou autre dispositif susceptible d'avoir une répercussion significative sur la délivrance de la substance active contenue dans le produit (par exemple nébuliseur)	II
b) Suppression d'un dispositif	IB
c) Ajout ou remplacement d'un dispositif faisant partie intégrante du conditionnement primaire	II

B.V. AUTRES MODIFICATIONS

Autres modifications relatives à la qualité	
La modification ne correspond à aucun des types de modifications qualitatives précitées et est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité.	II

C. I. MODIFICATIONS CONCERNANT LA SÉCURITÉ L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITE

C.1. 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	II
C.2. Changement(s) de la ou des indications thérapeutiques	II
a) Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée	II
b) Suppression d'une indication thérapeutique	IB
C.3. Changement des conditions de délivrance	II
C.4. Changement au niveau du conditionnement secondaire sans être lié au résumé des caractéristiques du produit	IA
C.5. Changement au niveau des informations du plan de pharmacovigilance et/ou le Plan de gestion de risque	IA

C.II. AUTRES MODIFICATIONS

Autres modifications relatives à la sécurité, l'efficacité et l'innocuité	
La modification ne correspond à aucun des types de modifications précitées et est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la sécurité, l'efficacité et l'innocuité	II

MODALITÉS DE DÉCLARATION DES ÉLÉMENTS ENTRAINANT OU SUSCEPTIBLES D'ENTRAINER UNE MODIFICATION

Les modalités de déclaration des éléments entraînant ou susceptibles d'entraîner une modification des éléments d'une autorisation de mise sur le marché sont fixées à l'annexe 2 ci-dessous.

Il est à préciser que le dossier accompagnant la déclaration, doit être déposé à la Direction du Médicament et de la Pharmacie selon les spécifications définies également à l'annexe 2 ci-dessous et doit comporter, les documents suivants :

- la lettre de déclaration de modification datée, signée et cachetée par le pharmacien responsable ;
- le formulaire de déclaration des éléments entraînant ou susceptibles d'entraîner une modification d'une autorisation de mise sur le marché dont le modèle est fixée à l'annexe 3 ci-dessous;
- la copie de l'autorisation de mise sur le marché;
- L'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine pour les produits sous licence ;
- le résumé des caractéristiques du produit du même modèle que celui décrit au niveau de la lettre n° 15 dmp/00 du 23 février 2016 relative au format du Document Technique Commun (CTD) ;
- la notice et l'étiquetage « modèle vente » ;
- le projet de la notice et de l'étiquetage modifié, du même modèle que celui décrit au niveau de la lettre n° 15 dmp/00 du 23 février 2016 relative au format CTD, en langue française et arabe, s'il y a lieu;
- le tableau comparatif des situations actuelles et proposées ;
- l'accord du pays d'origine sur la modification ;
- le (s) document (s) justificatif (s) de la modification ;
- les sections du Document Technique Commun relatives aux modifications ;
- l'étude de bioéquivalence pour les modifications majeures nécessitant cette étude, et ce conformément aux directives reconnues à l'échelle internationale.

Il est à noter que les conditions à remplir et les documents à fournir doivent répondre aux directives reconnues à l'échelle internationale concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications d'une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain.

ANNEXE 2

Les spécifications du dossier accompagnant la déclaration des éléments entraînant ou susceptibles d'entraîner une modification des éléments d'une autorisation de mise sur le marché

1. La lettre de demande de modification des éléments d'une autorisation de mise sur le marché doit être établie en 6 exemplaires dont un exemplaire original.
2. Les exemplaires de la lettre de demande, le formulaire de dépôt, le formulaire annexé à la demande ainsi qu'un CD-ROM ou DVD comprenant le dossier de modification doivent être présentés dans une enveloppe plastifiée blanche.
3. Les sections du dossier technique commun concernées par les modifications doivent être clairement identifiées, et l'ordre des chapitres de chaque section doit être strictement respecté au niveau des formats papiers et sur les versions électroniques.
4. Chaque document du module 1 ainsi que les documents l'accompagnant concernés par la ou les modifications, doivent être agrafés et présentés dans des pochettes plastifiées et regroupées dans une chemise en plastique.

Tout document volumineux du Module 1 peut être présenté en classeur ou relié par reliure spirale ou thermocollée, rangé dans des boîtes à archives.

5. Les sections du module 1 et les documents l'accompagnant concernées par les modifications, les sections du module 2 concernées par les modifications ainsi que la version électronique correspondante doivent être présentés séparément dans des chemises à rabats identifiées. L'ensemble de ces chemises à rabat doivent être regroupés dans une même boîte à archives.
6. Les sections concernées par les modifications des modules 2 et 3 du format CTD présentées sous plusieurs volumes, doivent être présentés en classeur ou reliés par reliure spirale ou thermocollée, rangés dans des boîtes à archives.
7. Les caractéristiques des :
 - boîtes à archives est de dimensions : 28 x 34 x dos 8 cm ou 30 x 37 x dos 12 cm ou 29 x 40 x dos 16 cm
 - étiquettes : en respectant la police « Comic sans MS », et répondent aux caractéristiques définies aux modèles ci-dessous.
 - étiquettes des boîtes à archives : apposées sur une face et sur le côté :
 - Etiquette de face** : Feuille A4 : le Titre (écriture taille 20) et le Texte (écriture taille 16)
 - Etiquette de côté** : cette étiquette doit avoir une taille adaptée à celle du dos de la boîte à archive et comportant les mêmes mentions de l'étiquette de face.
 - couleurs des étiquettes sont identifiées au niveau du tableau ci-dessous.

L'administration se réserve le droit de demander des exemplaires complémentaires si nécessaire.

MODELE D'ETIQUETTES POUR LA CHEMISE A RABATS

Nom de l'EPI (entête)

MODIFICATIONS concernant la sécurité, l'efficacité et l'innocuité (MODULE 1 ET DOCUMENTS L'ACCOMPAGNANT)

- NOM DU MEDICAMENT (Dosage, Forme et Présentation) :
- DCI :
- CATEGORIE : Médicament à Usage Humain
- TYPE DE MODIFICATION:
- TYPE DE PRODUIT : Produit de Référence, Générique...

Contact : (Nom et coordonnées)

MODELE D'ETIQUETTES POUR LES VOLUMES DES DOSSIERS

Nom de l'EPI (entête)

MODIFICATIONS DES INDICATIONS (MODULE 2 CLINIQUE)

- NOM DU MEDICAMENT (Dosage, Forme et Présentation) :
- DCI
- CATEGORIE : Médicament à Usage Humain
- TYPE DE MODIFICATION:
- TYPE DE PRODUIT : Produit de Référence, Générique...

MODELE D'ETIQUETTES POUR LA CHEMISE A RABATS
Nom de l'EPI (entête)

MODIFICATIONS DES INDICATIONS (MODULE 5)
« Format Electronique »

- **NOM DU MEDICAMENT** (Dosage, Forme et Présentation) :
- **DCI**
- **CATEGORIE** : Médicament à Usage Humain
- **TYPE DE MODIFICATION**:
- **TYPE DE PRODUIT** : Produit de Référence, Générique...

MODELE D'ETIQUETTES POUR LA BOITE A ARCHIVES
Nom de l'EPI (entête)

MODIFICATIONS DES INDICATIONS (MODULE 1 ET DOCUMENTS
L'ACCOMPAGNANT)
MODULE 2 ET MODULE 5 « Format électronique »

- **NOM DU MEDICAMENT** (Dosage, Forme et Présentation) :
- **DCI**
- **CATEGORIE** : Médicament à Usage Humain
- **TYPE DE MODIFICATION** :
- **TYPE DE PRODUIT** : Produit de Référence, Générique...

Contact (Nom et coordonnées)

MODELE D'ETIQUETTES POUR LES CHEMISES A RABATS
ET LA BOITE A ARCHIVES
Nom de l'EPI (entête)

PARTIE COMMISSION NATIONALE D'AMM

- NOM DU MEDICAMENT (Dosage, Forme et Présentation) :
- DCI
- CATEGORIE : Médicament à Usage Humain
- TYPE DE MODIFICATION :
- TYPE DE PRODUIT :

MODELE D'ETIQUETTES POUR LA CHEMISE A RABAT
Nom de l'EPI (entête)

MODIFICATIONS ADMINISTRATIVES
(Module 1 et documents l'accompagnant
Module 2 et 5 s'il y a lieu) et « version électronique »

- NOM DU MEDICAMENT (Dosage, Forme et Présentation) :
- DCI
- CATEGORIE : Médicament à Usage Humain
- TYPE DE MODIFICATION :
- TYPE DE PRODUIT : Produit de Référence, Générique...

MODELE D'ETIQUETTES POUR LES VOLUMES DU DOSSIER
Nom de l'EPI (entête)

MODIFICATIONS QUALITATIVES
(Module 3)

- NOM DU MEDICAMENT (Dosage, Forme et Présentation) :
- DCI
- CATEGORIE : Médicament à Usage Humain
- TYPE DE MODIFICATION:
- TYPE DE PRODUIT : Produit de Référence, Générique...

Contact : (Nom et coordonnées)

MODELE D'ETIQUETTES POUR LES VOLUMES DES DOSSIERS
Nom de l'EPI (entête)

MODIFICATION QUALITATIVES
(MODULE 2 Qualité s'il y a lieu)

- NOM DU MEDICAMENT (Dosage, Forme et Présentation) :
- DCI :
- CATEGORIE : Médicament à Usage Humain
- TYPE DE MODIFICATION :
- TYPE DE PRODUIT : Produit de Référence, Générique...

MODELE D'ETIQUETTES POUR LA CHEMISE A RABAT

Nom de l'EPI (entête)

MODIFICATIONS QUALITATIVES
(MODULE 3 ET MODULE 2 Qualité s'il y a lieu)
« Version Electronique »

- NOM DU MEDICAMENT (Dosage, Forme et Présentation) :
- DCI :
- CATEGORIE : Médicament à Usage Humain
- TYPE DE MODIFICATION :
- TYPE DE PRODUIT : Produit de Référence, Générique...

MODELE D'ETIQUETTES POUR LA BOITE A ARCHIVES
Nom de l'EPI (entête)

MODIFICATIONS QUALITIVES
(MODULE 3 ET MODULE 2 QUALITE s'il ya lieu)
et « Format électronique »

- NOM DU MEDICAMENT (Dosage, Forme et Présentation) :
- DCI :
- CATEGORIE : Médicament à Usage Humain
- TYPE DE MODIFICATION :
- TYPE DE PRODUIT : Produit de Référence, Générique...

LE TABLEAU RÉSUMANT LES MODALITÉS DU DÉPÔT DU DOSSIER.

Partie du dossier	Nombre d'exemplaire	CD-ROM / DVD « PDF »	Présentation	Couleur de l'étiquette	Boîte à archives
LETTRE DE DEMANDE	6 (1 Originale + 5 Copies)		Enveloppe en plastique blanche		
FORMULAIRE ANNEXE A LA DEMANDE	3 (1 Originale + 2 Copies)				
FORMULAIRE DE DEPOT	3				
DOSSIER MODIFICATION	-	Un CD ou DVD comportant le dossier de modification			
MODULE 1 (MODIFICATIONS)	1	Un CD ou DVD comportant le dossier de modification (Chemise à Rabats)	- Les différents documents dans des pochettes plastifiées, identifiées et regroupées dans une chemise en plastique (rose) - L'ensemble est mis dans une chemise à rabats (rose)	Rose	Une même boîte à archives - MODULE 1 - Documents accompagnants le Module 1 - Un CD ou DVD comportant MODULE 2 clinique et le dossier de modification
DOCUMENTS ACCOMPAGNANT LE MODULE 1	1				
MODULE 2 CLINIQUE	1		Module 2 clinique doit être relié et identifié Module 2 clinique dans une chemise à rabats	Rose	
PARTIE COMMISSION NATIONALE D'AMM (En cas de changement d'indications thérapeutique)	6 CD ou DVD	6 DVD des Modules 2 et 5	6 Chemises à Rabats comportant chacune : -1 DVD contenant 1 Formulaire de demande -1 RCP -1 Module 2 Clinique et Module 5	Rose	Une même boîte à archives comportant les 6 chemises à rabats.
MODULE 3 (MODIFICATIONS)	1	Un CD ou DVD comportant le dossier de modification (Chemise à Rabats)	Classeur ou reliure spirale ou thermocollée. Il peut être présenté sous plusieurs volumes identifiés.	Orange	Une même boîte à archives : - MODULE 3
MODULE 2 QUALITE	1			Orange	
					- MODULE 2 qualité Un CD ou DVD comportant le dossier de modification.

ANNEXE 3

Modèle du formulaire de déclaration des éléments entraînant ou susceptibles d'entraîner une modification d'une autorisation de mise sur le marché

1. Identification de la spécialité pharmaceutique

- Nom de la spécialité pharmaceutique :
- Dosage :
- Forme Pharmaceutique :
pour la forme **Comprimé** il est à préciser : comprimé sécable, enrobé..
- Présentation (s) :
- Substance(s) active (s) (y compris la forme sel) :
- Classe thérapeutique (y compris le code ATC) :

NB : Lorsqu'il s'agit d'une copie intégrale d'une spécialité pharmaceutique déjà enregistrée :

Nom de la spécialité pharmaceutique enregistrée

2. Etablissement pharmaceutique industriel demandeur

- Nom de l'établissement pharmaceutique :
- Nom du pharmacien responsable :

3. Type de modification

- ☐ Modifications mineures (IA) soumises à une notification à l'administration.
Modification concernant.....
- ☐ Modifications mineures (IB) nécessitant l'autorisation de l'administration.
Modification concernant.....
- ☐ Modifications majeures (II) soumises à une autorisation par l'administration.
Modification concernant.....

4. Type de produit

- ☐ Produit chimique de référence
- ☐ Produit biologique de référence
- ☐ Générique :

Dans le cas où la modification nécessite une étude de bioéquivalence : Le produit de référence utilisé pour démontrer la bioéquivalence (DCI y compris la forme sel)
Nom : Dosage : Forme et présentation:

- ☐ Bio-similaire :
- ☐ Immunologique : à préciser si : ☐ allergène ou ☐ vaccin
- ☐ Homéopathique
- ☐ Radio pharmaceutique
- ☐ Dérivés stables du sang
- ☐ Préparation à base de plante médicinale
- ☐ Concentré pour hémodialyse
- ☐ Autre (à préciser)

5. Statut du produit (en vigueur avant modification)

- ☐ Fabrication locale
- ☐ Importation produit fini
- ☐ Importation produit intermédiaire
- ☐ Importation en vrac
- ☐ Sous-traitance (A préciser les étapes sous traitées):
 - ☐ Au Maroc ☐ A l'étranger

6. Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine en cas de produit sous licence (en vigueur avant modification)

7. Nom et adresse du fabricant et du contrôle de (s) la substance (s) active (s) (en vigueur avant modification)

8. Sites de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots du produit fini (en vigueur avant modification)

9. Résumé de l'intérêt thérapeutique (en cas de modification d'indication).

Date

Signature du Pharmacien Responsable