

**LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX
MODIFICATIONS DES DECISIONS
D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS
PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE
HUMAINE**

**LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX
MODIFICATIONS DES DECISIONS
D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS
PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA
MEDECINE HUMAINE**

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 2 sur 57

SOMMAIRE

1. Objet.....	3
2. Domaine d'application	3
3. Définitions	3
4. Abréviations	6
5. Développement du sujet	7
5.1. Notes générales	7
5.2. Types de modifications :	8
5.2.1 Modifications mineures (Mmin)	8
5.2.2. Modifications modérées (Mmod).....	8
5.2.3 Modifications majeures (Mmaj).....	8
5.3. Documentation requise :.....	8
5.4. Types de modifications et les documents à fournir :.....	9
5.4.1. Modifications Administratives :.....	9
5.4.2. Modifications qualitatives :.....	13
6. Références	57
7. Annexes	57

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 3 sur 57

1. Objet

La présente ligne directrice a pour objectifs principaux de :

- Définir les types de modifications et leur portée ;
- Préciser la documentation requise pour chaque type de modification ;
- Assurer l'évaluation de tout type de modification du dossier de la décision d'enregistrement pour garantir la fiabilité des données tout au long du cycle de vie du produit.

2. Domaine d'application

Cette ligne directrice s'applique aux demandes de modification du dossier de la décision d'enregistrement pour produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine.

3. Définitions

Les définitions suivantes sont présentées pour les besoins de cette ligne directrice.

Contrôle en cours de fabrication :

Les contrôles en cours de fabrication correspondent à l'ensemble des essais réalisés durant la fabrication permettant de surveiller ou d'ajuster le procédé afin d'assurer la conformité du produit final aux spécifications établies.

Excipient :

Un excipient est toute matière intentionnellement ajoutée, autre que la substance active, qui entre dans la composition du produit fini.

Libération immédiate :

Préparation où la libération de la (ou des) substance(s) active(s) n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Dans le cas des formes solides, le profil de dissolution de la substance active dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques. Terme équivalent : forme à libération conventionnelle.

Libération modifiée :

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 4 sur 57

Préparation où la libération de la (ou des) substance(s) active(s) a fait l'objet, d'une modification délibérée quant à sa vitesse et/ou son lieu de libération résultant d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial, et est donc différente de celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie.

Libération prolongée :

Produit pharmaceutique formulé et conçus de manière à ce que la substance active soit libérée à une vitesse inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie.

Impureté :

- 1) Tout constituant de la nouvelle substance médicamenteuse qui n'est pas l'entité chimique définie comme étant cette substance.
- 2) Tout constituant du produit pharmaceutique qui n'est pas l'entité chimique définie comme étant la substance active ou un excipient dans ce produit.

Impureté caractérisée :

Impureté dont on connaît les caractéristiques structurales.

Impureté spécifiée :

Impureté caractérisée ou non qui est choisie afin d'être incluse dans la spécification d'une nouvelle substance active ou d'un nouveau produit pharmaceutique et qui est citée et limitée séparément pour assurer la qualité de cette substance ou de ce produit.

Impureté non caractérisée :

Impureté définie uniquement par des propriétés analytiques qualitatives (comme le temps de rétention chromatographique).

Polymorphisme :

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 5 sur 57

Existence de différentes formes cristallines d'une même substance active. Ce polymorphisme peut inclure les produits de solvation ou d'hydratation (ou pseudo-polymorphes) et les formes amorphes.

Qualité :

Caractère adéquat d'une substance active ou d'un produit pharmaceutique pour l'usage prévu. Ce terme inclut les paramètres tels que l'identité, le dosage et la pureté.

Période de recontrôle :

Période pendant laquelle on peut considérer que la substance active demeure conforme à ses spécifications et peut, par conséquent, continuer à être utilisée dans la fabrication d'un produit fini donné, à condition que le stockage soit conforme aux conditions spécifiées. Après cette période, un lot de substance active destiné à être utilisé dans la fabrication d'un produit fini doit être soumis à un recontrôle pour vérifier s'il est toujours conforme à ses spécifications, puis utilisé immédiatement. Un lot de substance active peut être soumis à de multiples recontrôle et une portion du lot peut être utilisée après chaque recontrôle aussi longtemps que le lot demeure conforme à ses spécifications à condition de ne pas dépasser la durée de péremption approuvée par les études de stabilité en conditions réelles.

Produit fini :

Une forme pharmaceutique qui a subi toutes les étapes de fabrication, y compris le conditionnement dans son contenant final ainsi que l'étiquetage.

Réactif :

Substance autre qu'une matière de base ou un solvant et qui est utilisée durant la fabrication de la nouvelle substance active.

Solvant :

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 6 sur 57

Liquide inorganique ou organique utilisé comme véhicule pour la préparation de solutions ou de suspensions servant à la synthèse d'une nouvelle substance active ou à la fabrication d'un nouveau produit pharmaceutique.

Spécifications :

Liste de tests, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés qui sont des limites numériques, intervalles ou autres critères relatifs aux tests décrits. On y définit l'ensemble des critères auxquels une substance active ou un produit pharmaceutique doit être conforme pour être considéré comme acceptable pour son usage prévu. La notion « conformité aux spécifications » signifie que la substance active et/ou le produit pharmaceutique, lorsqu'ils sont testés selon les méthodes analytiques décrites, satisferont aux critères d'acceptation établis. Les spécifications sont des normes de qualité critiques qui sont proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les organismes réglementaires.

Substance active :

Ingrédient actif non encore formulé, mais qui pourra l'être par la suite avec des excipients pour donner la forme posologique.

Biobatch :

Le lot utilisé pour établir l'équivalence avec le produit de référence, par des études de bioéquivalence ou par des études d'exonération des études bioéquivalence.

4. Abréviations

ANPP : Agence nationale des produits pharmaceutiques

API : Active Pharmaceutical Ingrédient/ substance active

APIMF : Active Pharmaceutical Ingrédient Master File

CEP : Certificat de Conformité aux Monographies de la Pharmacopée Européenne

CTD : Commun Technical Document

DCI : Dénomination Commune Internationale

DMF: Drug Master File

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 7 sur 57

EMA: European Medicines Agency

FDA: U S Food and Drug Administration

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PF : Produit Fini

FPP : Produit Fini Pharmaceutique

SA : Substance Active

Mmin : Modification mineure

Mmaj : Modification majeure

Mmod : Modification modérée

5. Développement du sujet

5.1. Notes générales

Les remarques suivantes doivent être prises en compte lors de toute demande de modification :

- Toute demande de modification en post-approbation doit être soumise à l'ANPP pour évaluation et approbation.
- Il est important de noter que l'ANPP se réserve le droit de demander des informations supplémentaires et des données supplémentaires non décrites dans ce document, afin d'évaluer correctement la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments. L'ANPP s'assure que ces demandes soient justifiées et documentées.
- Il convient de noter qu'une documentation insuffisante peut entraîner le rejet de la demande d'approbation. De plus, la soumission d'informations redondantes ou non pertinentes peut entraver et ainsi retarder les procédures d'approbation.

	LIGNE DIRECTRICE	DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE	Date /
		Page 8 sur 57

- Chaque demande de modification de la décision d'enregistrement, fait l'objet d'une soumission distincte.
- Le regroupement des modifications peut être autorisé par L'ANPP conformément à la disposition de l'article 09 de l'arrêté du 07 novembre 2021.
- Lorsqu'une ou plusieurs conditions établies dans les présentes lignes directrices pour un changement mineur ou modéré ne sont pas remplies, le changement concerné peut être soumis en tant que modification de type majeur.

5.2. Types de modifications :

Les modifications peuvent être classées en :

5.2.1 Modifications mineures (Mmin)

Toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles.

5.2.2. Modifications modérées (Mmod)

Toute modification susceptible d'avoir un impact potentiel sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné.

5.2.3 Modifications majeures (Mmaj)

Toute modification susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné.

5.3. Documentation requise :

Lors de la soumission de la demande de modification de la décision d'enregistrement les documents suivants doivent être présentés :

- Lettre de demande de modification de la décision d'enregistrement ;
- Un résumé du changement souhaité sous forme de tableau, dans lequel l'état actuel et la situation proposée sont comparés afin de définir la portée du changement de manière transparente ;
- Un justificatif des modifications ;
- Bordereau de versement ;

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 9 sur 57

- Version modifiée de la/ou des sections concernées du dossier CTD ;
- Liste des différents intervenants actualisée et visée ;
- Attestation de non modification des autres sections (en dehors des modifications déclarées) ;
- Une copie de la décision d'enregistrement en vigueur ;
- Accusés des dépôts des demandes de modifications et ou de renouvellement en cours de traitement par l'ANPP avec les bordereaux de versement ;
- L'approbation des modifications par les autorités du pays d'origines dans le cas des produits enregistrés dans le cadre de l'importation ;
- Le cas échéant, document(s) prouvant que le(s) site(s) est(sont) dûment autorisé(s) à fabriquer et/ou à contrôler la substance active, la forme pharmaceutique ou le produit concerné, ainsi qu'une preuve valide attestant que le(s) site(s) respecte(nt) les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et/ou les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) pour les opérations concernées ;
- Informations « produit » révisées.

L'agence nationale des produits pharmaceutique se réserve le droit de demander d'autres documents jugés nécessaires pour l'évaluation de la demande soumise.

5.4. Types de modifications et les documents à fournir :

5.4.1. Modifications Administratives :

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise
1	Changement dans la dénomination commerciale du produit fini		Informations « produit » révisées.
2	Changement dans la dénomination de la	La substance active/l'excipient/l'	1. Pour les substances actives et les excipients, preuve de l'acceptation par l'OMS ou copie de la liste des DCI. Le

**LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX
 MODIFICATIONS DES DECISIONS
 D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS
 PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE
 HUMAINE**

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise
	substance active, d'un excipient, ou d'un article de conditionnement	article de conditionnement doit rester inchangé(e)	cas échéant, la preuve que la modification est conforme à la pharmacopée européenne. Pour les médicaments à base de plantes, une déclaration attestant que la dénomination est conforme aux lignes directrices sur la déclaration des substances et préparations végétales dans les médicaments (traditionnels) à base de plantes. 2. Informations « produit » révisées, selon ce qui convient. 3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier CTD.
3	Changement du code ATC	Le changement est effectué après attribution ou modification du code ATC par l'OMS.	1. Preuve de l'acceptation (par l'OMS) ou copie de la liste des codes ATC. 2. Informations « produit » révisées.
4	Changement du nom et/ou de l'adresse de titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, du titulaire du dossier permanent de la substance active (DPSA), du site de stockage de la banque de cellules primaires et/ ou de cellules de travail, du site de fabrication d'une substance active, du produit intermédiaire ou du produit fini, du site de conditionnement primaire et/ou secondaire, du fabricant responsable de la libération	1. L'emplacement physique du site de fabrication concerné et toutes les opérations de fabrication doivent rester les mêmes. 2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rester la même entité juridique.	1. Un document officiel émanant d'un organisme officiel compétent (par exemple, Chambre de commerce ou, à défaut, une autorité compétente) faisant apparaître le nouveau nom et/ou la nouvelle adresse, ou une copie de l'autorisation de fabrication modifiée, si elle est disponible. 2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier CTD, y compris, si nécessaire, des informations révisées sur le produit. En cas de changement concernant le nom du titulaire du dossier permanent de la substance active, la « lettre d'accès » actualisée

**LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX
 MODIFICATIONS DES DECISIONS
 D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS
 PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE
 HUMAINE**

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise
	des lots, du site de contrôle de la qualité et/ou du fournisseur d'un article de conditionnement, , de la matière première, du réactif et/ou de l'excipient (si mentionné dans le dossier)		
5	Suppression de sites de fabrication d'une substance active, d'une substance intermédiaire ou d'un produit fini, d'un site de stockage de la banque de cellules primaires et/ou de cellules de travail, d'un site de conditionnement primaire et/ou secondaire, d'un fabricant responsable de la libération des lots, d'un site de contrôle de la qualité et/ou d'un fournisseur d'article de conditionnement, de matières premières, de réactifs et/ou d'excipients (si mentionné dans le dossier)	1. Il doit rester au moins un site/fabricant, autorisé précédemment, qui remplit la même fonction que celui ou ceux concernés par la suppression. La suppression ne doit pas être due à des lacunes sérieuses liées à la fabrication.	1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier CTD, y compris, si nécessaire, des informations révisées sur le produit.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 12 sur 57

5.4.1.6. Modifications d'un CEP ou d'un document de confirmation de préqualification d'API »

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
6	Soumission d'un CEP nouveau ou mis à jour pour l'API,			
6.a.1	Provenant d'un fabricant déjà approuvé	1-5	1-5	Mmin
6.a.2		1-4	1-6	Mmin
6.a.3		1,3-4	1-6	Mmod
6.b.1	Provenant d'un nouveau fabricant	1-4	1-6	Mmin
6.b.2		1,3-4	1-6	Mmod

Conditions à remplir

1. Pas de modification des spécifications de libération et de durée de conservation du FPP.
2. Pas de changement (sauf resserrement) des spécifications supplémentaires (en plus de Ph. Eur) pour toutes impuretés, y compris les impuretés organiques, inorganiques et génotoxiques ainsi que les solvants résiduels, à l'exception des solvants résiduels lorsque les limites respectent les exigences ICH.
3. Le processus de fabrication de l'API n'inclut pas l'utilisation de matériaux d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation des données de sécurité virale.
4. Pour les API à faible solubilité, le polymorphe reste le même, et lorsque la taille des particules est critique (y compris pour les API à faible solubilité), il n'y a pas de différence significative dans la distribution de la taille des particules par rapport au lot d'API utilisé pour la préparation du **biobatch**.
5. Aucune révision des spécifications de l'API du fabricant de FPP n'est requise.

Documents requis

1. Copie du CEP actuel (mis à jour), y compris toutes les annexes, ainsi qu'une déclaration d'accès au CEP dûment remplie par le titulaire du CEP au nom du fabricant du FPP.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 13 sur 57

2. Engagement écrit du demandeur à informer le fabricant du FPP en cas de retrait du CEP, accompagné d'une reconnaissance que le retrait du CEP nécessitera un examen supplémentaire des données relatives à l'API afin de soutenir le dossier du produit.
3. Remplacement des pages pertinentes du dossier CTD du FPP par les informations révisées relatives au CEP,
4. (S.2.5) Pour les API stériles, données relatives au procédé de stérilisation de l'API, y compris les données de validation.
5. (P.8.2) engagement de mettre en étude de stabilité au moins trois lots de FPP à l'échelle pilote, de poursuivre l'étude pendant toute la durée de conservation actuellement acceptée et de signaler immédiatement tout résultat hors spécifications.
6. (S.4.1) Copie des spécifications révisées de l'API du fabricant du FPP.

5.4.2. Modifications qualitatives :

5.4.2.1. Modifications de la partie 3.2.S Substance active (ou API)

3.2.S.2. Fabricant

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
7	Remplacement ou ajout d'un nouveau site de fabrication ou d'un nouveau fabricant de la substance active (API) impliquant :			
7.a.1	Uniquement le contrôle (les essais) de la substance active	1,2,4	1,3-4	Mmin
7.a.2		2,4	1,3-4	Mmod
7.b.1	Production du matériau de départ de l'API	4,6	1-2,12	Mmin
7.b.2			1, 2, 5, 7, 8, 12, 13	Mmaj
7.c.1	Production de l'intermédiaire de l'API	1-4	1-6	Mmod
7.c.2		1,3-4	1-6	Mmin

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 14 sur 57

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
7.d.1	Production de l'API (dossier complet)	1, 9-10	1-2, 4, 7-9, 13-14	Mmod
7.d.2			1, 2, 4, 5, 7-8, 10-14	Mmaj

Conditions à remplir :

1. Le principe actif est non stérile.
2. Le transfert des méthodes analytiques a été réalisé avec succès.
3. Le nouveau site est couvert par un APIMF actuellement accepté, et le fabricant du FPP détient une Lettre d'Accès valide.
4. Aucune modification des spécifications du principe actif.
5. Le profil d'impuretés du matériau de départ de l'API est essentiellement identique à celui des autres sources déjà acceptées. L'introduction du nouveau fournisseur ne nécessite pas de révision des spécifications du matériau de départ du principe actif du fabricant de l'API. La voie de synthèse est confirmée comme étant identique à celle déjà acceptée.
6. Les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication, les méthodes d'analyse de toutes les matières), le procédé de fabrication et la voie de synthèse détaillée sont confirmés comme étant identiques à ceux déjà acceptés.
7. Aucune modification des spécifications à libération et à péremption du produit fini (FPP).
8. Aucune différence dans le profil d'impuretés du principe actif proposé, y compris les impuretés organiques, inorganiques, génotoxiques et les solvants résiduels. Les spécifications proposées par le fabricant du principe actif ne nécessitent pas de révision des spécifications du fabricant du FPP.
9. Pour les principes actifs à faible solubilité, la forme polymorphe de l'API est identique et, lorsque la taille des particules est un paramètre critique (y compris pour les API à faible

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 15 sur 57

solubilité), aucune différence significative de la distribution granulométrique n'est observée par rapport au lot d'API utilisé pour la préparation du **biobatch**.

10. Les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication et les méthodes d'analyse de toutes les matières), le procédé de fabrication (y compris la taille de lot) et la voie de synthèse détaillée sont confirmés comme étant identiques à ceux déjà acceptés. De telles situations sont généralement limitées à des sites supplémentaires appartenant au même fabricant ou à un nouveau site de fabrication sous contrat, sous réserve de la démonstration d'un système qualité acceptable et comparable à celui du fabricant principal.

Documentation requise :

1. (S.2.1) Nom, adresse et responsabilités du ou des sites ou installations proposés impliqués dans la fabrication ou les essais. Une autorisation valide de contrôle analytique ou un certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP), le cas échéant.
2. (S.2.2) Analyse comparative des schémas de synthèse du principe actif, de l'intermédiaire ou du matériau de départ de l'API (selon le cas) sur le site principal et le site proposé, accompagnée d'un tableau récapitulatif des différences.
3. (S.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation ou de transfert de méthodes démontrant l'équivalence des procédures analytiques utilisées sur le site d'essais proposé.
4. (S.4.4) Description des lots, copies des certificats d'analyse et données d'analyse des lots (présentées sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins deux lots (au minimum à l'échelle pilote) de principe actif provenant des fabricants et/ou sites actuellement acceptés et proposés.
5. Sections pertinentes de la partie (S) de la documentation, fournies afin de satisfaire aux exigences d'information complète du dossier, conformément à la section 3.2.S.
6. La partie ouverte du nouvel APIMF (avec une Lettre d'Accès fournie dans le Module 1), ainsi que la documentation répondant aux exigences de l'option APIMF prévues à la section 3.2.S.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 16 sur 57

7. (P.8.3) les données de l'étude de stabilité d'aux moins 3 lots à l'échelle pilotes du FPP de 3 mois et de poursuivre l'étude pendant toute la durée de conservation actuellement acceptée, ainsi que de notifier immédiatement tout résultat hors spécification.
8. (S.4.1) Copie des spécifications du principe actif établies par le fabricant du produit fini (FPP).
9. (S.2) Déclaration du fournisseur du FPP préqualifié attestant que la voie de synthèse, les matières premières, les procédures de contrôle qualité et les spécifications du principe actif ainsi que de l'intermédiaire clé (final), le cas échéant, utilisés dans le procédé de fabrication de l'API sont identiques à ceux déjà acceptés.
10. Discussion de l'impact du nouvel API (principe actif) sur la sécurité, l'efficacité et la qualité du FPP.
11. Pour les API à faible solubilité, lorsqu'une différence significative de la distribution granulométrique est observée par rapport au lot utilisé pour la préparation du **biobatch**, des données démontrant que ces différences n'ont pas d'impact sur la qualité et la biodisponibilité du FPP doivent être fournies.
12. Certificats d'analyse d'au moins un lot de matériau de départ de l'API ou d'un intermédiaire (selon le cas),
13. Étude comparative de dissolution in vitro pour le premier lot de production du produit fini fabriqué à partir de l'API proposé, comparé au produit **biobatch**
14. Données d'analyse des lots (sous forme de tableaux comparatifs) pour trois lots au moins à l'échelle pilote du produit fini fabriqué à partir de l'API proposé versus API déjà approuvée

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
8.a.	Changement ou ajout d'un bloc de fabrication ou d'une unité de production sur un site de fabrication de l'API actuellement approuvé.	1-5	1-4	Mmin

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 17 sur 57

Conditions à remplir :

1. L'API est non stérile.
2. Le bloc ou l'unité de fabrication de l'API est actuellement approuvé(e).
3. Le même système qualité couvre les unités ou blocs actuellement approuvés et ceux proposés.
4. Pour les API à faible solubilité, il n'y a pas de changement de forme polymorphique et, lorsque la taille des particules est critique (y compris pour les API à faible solubilité), il n'y a pas de modification significative de la distribution granulométrique par rapport au lot d'API utilisé pour la préparation du **biobatch**.
5. Il n'y a pas de changement dans la voie de synthèse, les procédures de contrôle qualité et les spécifications de l'API ainsi que de l'intermédiaire clé (final) dans le procédé de fabrication de l'API (le cas échéant).

Documentation requise :

1. **(S.2)** des données confirmant que la voie de synthèse, les procédures de contrôle qualité et les spécifications de l'API ainsi que de l'intermédiaire clé (final) dans le procédé de fabrication de l'API (le cas échéant) sont identiques à celles déjà approuvées.
2. **(S.2.1)** Le nom, l'adresse et les responsabilités du site ou de l'installation de production proposée (e) impliqué (e) dans la fabrication et/ou les essais (y compris le (s) bloc (s) et unité (s)). Une autorisation valide de fabrication et/ou de contrôle ainsi qu'un certificat de conformité aux BPF, si disponible.
3. **(S.4.4)** Une description des lots, des copies des certificats d'analyse et des données d'analyse des lots (présentées sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins deux lots d'API (au minimum à l'échelle pilote) provenant des unités ou blocs actuellement approuvés et proposés.
4. **(S.2.2)** Un résumé des différences entre la fabrication et le contrôle de l'API dans les unités ou blocs actuellement approuvés et ceux proposés, le cas échéant.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 18 sur 57

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
9.a.1	Changement mineur dans le procédé de fabrication de l'API	1.2.3.4.5	1.2.3.4.5	Mmod
9.a.2	Changement important dans le procédé de fabrication de la substance active, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament		1.2.3.4.5.6.7	Mmaj

Conditions à remplir :

1. Aucune altération du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif ou des propriétés physico-chimique.
2. La voie de synthèse demeure inchangée, c'est-à-dire que les substances intermédiaires restent les mêmes et qu'il n'y a pas de nouveaux réactifs, catalyseurs ou solvants utilisés dans le procédé de synthèse.
3. Les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires restent inchangées.
4. Le changement est entièrement décrit dans la partie ouverte du dossier permanent de la substance active, le cas échéant.
5. Le changement ne porte pas sur la partie confidentielle d'un dossier permanent de la substance active.

Documentation requise :

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier.
2. Analyse comparative entre le procédé de fabrication actuel et le procédé proposé.
3. (S.4.4) Données d'analyse des lots (sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) fabriqués selon le procédé actuel et le procédé proposé.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 19 sur 57

4. (S.4.1) Copie des spécifications approuvées de la substance active.
5. (S.7) les données de stabilité de l'API.
6. Étude comparative de dissolution in vitro dans trois milieux de pH différents (1,2 ; 4,5 ; 6,8). & le milieu le plus approprié pour le premier lot de production du produit fini fabriqué à partir de l'API proposé, comparé au produit **biobatch**. ((Ou Etude de Bioéquivalence selon la catégorie d'API et sa Classe BCS).
7. (P.8.3) Les données de stabilité générée après un minimum de 3 mois pour trois lots à l'échelle pilote avec un engagement à soumettre un lot à l'échelle de production du FPP aux tests de stabilité et à poursuivre l'étude tout au long durée de stabilité.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
10	Modification de la taille de lot de l'API ou d'un intermédiaire			
10.a.1	Jusqu'à dix fois la taille de lot actuellement acceptée	1-2, 4, 6	1,3-4	Mmin
10.b.1	Réduction de la taille	1-4	1,3-4	Mmin
10.b.2	de lot	1-3	1-4	Mmin
10.c.1	Augmentation supérieure à dix fois la taille de lot actuellement acceptable	1-2,4,6	1,3-4	Mmod

Conditions à remplir :

1. Les changements dans les méthodes de fabrication résultent uniquement du passage à une échelle supérieure ou inférieure, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 20 sur 57

2. Le changement n'altère pas la reproductibilité du procédé.
3. 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.
4. La substance active n'est pas stérile.
5. Le site de fabrication de la substance active et la taille de lot sont actuellement acceptés via la procédure APIMF.
6. L'augmentation de la taille de lot proposée est relative soit à la taille de lot initialement acceptée, soit à une taille de lot acceptée dans le cadre d'une modification majeure ou mineure ultérieure.

Documentation requise :

1. **(S.2.2)** Une brève description du procédé de fabrication.
2. **(S.2.5)** Le cas échéant, des preuves de validation du procédé et/ou des études d'évaluation de la stérilisation.
3. **(S.4.1)** Une copie des spécifications actuellement acceptées de la substance active (et de l'intermédiaire, le cas échéant).
4. **(S.4.4)** Les données d'analyse de lots (sous forme de tableaux comparatif) émises par le fabricant du produit fini (FPP), pour un minimum de deux lots chacun correspondant à la taille de lot actuellement acceptée et à la taille de lot proposé.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
11	Changement dans les essais en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication de la substance active, impliquant :			
11.a	Resserrement des limites de spécification	1-4	1,3	Mmin
11.b	Changement mineure d'une procédure analytique	5-7	2-3	Mmin

**LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX
 MODIFICATIONS DES DECISIONS
 D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS
 PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE
 HUMAINE**

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
11.c.	Ajout d'un nouveau paramètre de spécification et, le cas échéant, de la procédure analytique correspondante	2,7-9	1-3	Mmin
11.d	Suppression d'un paramètre de spécification ou suppression d'une procédure analytique	2,10	1-4	Mmin
11.e	Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification à la suite d'un problème de sécurité ou de qualité		1-3,5	Mmod
11.f	Élargissement des limites de spécification actuellement acceptées pour les matières		1-3,5	Mmaj

Conditions à remplir :

1. Le site de fabrication de l'API est actuellement accepté via la procédure APIMF.
2. 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.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure analytique reste inchangée.
5. La méthode d'analyse est basée sur la même technique ou principe analytique (par exemple : les modifications apportées à la procédure analytique sont limitées à des

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 22 sur 57

ajustements autorisés tels que la longueur de la colonne ou d'autres paramètres, mais n'incluent pas de modification au-delà de la plage acceptable ni l'utilisation d'un type de colonne ou d'une méthode différente).

6. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices pertinentes et démontrent que la procédure analytique mise à jour est au moins équivalente à la procédure analytique précédente.
7. Aucune modification des limites totales d'impuretés ; aucune nouvelle impureté n'est détectée.
8. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite
9. Le changement ne concerne pas une impureté génotoxique.
10. Le paramètre affecté n'est pas significatif ou la procédure analytique alternative a été précédemment acceptée.

Documentation requise :

1. Tableau comparatif des spécifications actuellement acceptées et des spécifications proposées.
2. (S.2.3) Informations sur la qualité et le contrôle des matières (par exemple : matières premières, solvants, réactifs, catalyseurs) utilisées dans la fabrication de l'API proposée, le cas échéant.
3. (S.2.4) Informations sur les intermédiaires, le cas échéant.
4. Justification et/ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif.
5. (S.3.2) Informations sur les impuretés, le cas échéant.

3.2.S.4. Contrôle de la substance active

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
12	Changement des paramètres de spécification et/ou des limites d'une substance active implique :			

**LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX
MODIFICATIONS DES DECISIONS
D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS
PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE
HUMAINE**

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
12.a	Mise à jour d'un paramètre de test ou d'un critère d'acceptation contrôlé conformément à une monographie pharmacopée officiellement reconnue, à la suite d'une mise à jour de cette monographie applicable à l'API	11	1-5	Mmin
12.c.1	Ajout d'un paramètre de spécification	1,4,8	1-6	Mmin
12.c.2		1, 5-6	1-6	Mmod
12.c.3			1-7	Mmaj
12.d.1	Remplacement d'un paramètre de spécification	1, 5-8	1-6	Mmin
12.d.2		5, 7, 10	1-6, 8	Mmod
12.d.3			1-7	Mmaj
12.e	Resserrement d'un critère d'acceptation	1, 3, 9	1, 6	Mmin
12.f.1	Élargissement d'un critère d'acceptation	1, 5-9	1,6	Mmin
12.f.2		5,7,10	1,6,8	Mmod
12.f.3			1, 6-7	Mmaj

Conditions à remplir :

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par un échec à respecter les spécifications résultant d'événements imprévus survenus lors de la fabrication, ni pour des raisons de stabilité.
2. Le test supprimé a été démontré comme redondant par rapport aux autres tests restants.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 24 sur 57

4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
5. Pour les API insolubles, il n'y a aucun changement dans la forme polymorphique et, chaque fois que la taille des particules est critique (y compris pour les API peu solubles), il n'y a aucun changement dans les critères d'acceptation de la distribution de la taille des particules.
6. Aucune impureté supplémentaire n'a été détectée au-dessus du seuil d'identification ICH.
7. Le changement ne concerne pas les tests de stérilité.
8. Le changement n'implique pas le contrôle d'une impureté génotoxique.
9. La procédure analytique associée reste inchangée.
10. Le changement résulte d'une révision des spécifications du fabricant de l'API et est accepté dans le cadre d'un amendement APIMF.
11. Aucun changement n'est requis dans les spécifications de libération et de durée de vie du produit fini (FPP).

Documentation requise :

1. (S.4.1) Une copie des spécifications proposées de l'API (du fabricant du FPP), datée et signée par le personnel autorisé, ainsi qu'un tableau comparatif des spécifications actuellement acceptées et des spécifications proposées.
2. (S.4.2) Des copies ou des résumés des procédures analytiques, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
3. (S.4.3) Des copies ou des résumés des rapports de validation ou de vérification émis par le fabricant du FPP, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
4. (S.4.3) Lorsqu'une procédure analytique interne est utilisée et qu'une norme pharmacopée est revendiquée, les résultats d'une étude d'équivalence entre la méthode interne et la méthode pharmacopée doivent être fournis.
5. (S.4.4) Une description des lots, les certificats d'analyse ou les rapports d'analyse de lots, ainsi qu'un résumé des résultats sous forme de tableaux, pour au moins un lot lorsque de nouveaux tests et/ou de nouvelles méthodes analytiques sont mis en œuvre.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 25 sur 57

6. (S.4.5) Une justification des spécifications proposées de l'API (par exemple : paramètres de test, critères d'acceptation ou procédures analytiques).
7. (P.2) Lorsque des modifications concernent les critères de taille des particules d'une API insoluble, ou chaque fois que la taille des particules est critique, des preuves doivent être fournies montrant que ces changements n'affectent pas les propriétés de libération in vitro ni la biodisponibilité du FPP.

En règle générale, il est suffisant de fournir des profils comparatifs de dissolution multipoints (dans trois milieux couvrant la plage physiologique : pH 1,2 ou (HCl 0,1 N), 4,5 et 6,8, sans tensioactif) pour :

- Un lot de FPP fabriqué à partir d'une API conforme aux critères proposés,
- Un lot de FPP fabriqué à partir d'une API conforme aux critères actuellement acceptés,

8. Une copie de la lettre d'acceptation de l'amendement APIMF.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
13	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			
13.a	Modification d'une procédure analytique à la suite d'une révision de la monographie pharmacopée officiellement reconnue selon laquelle l'API est contrôlée		1-3	Mmin
13.b	Changement d'une procédure analytique interne actuellement acceptée vers une procédure		1-4	Mmin

**LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX
 MODIFICATIONS DES DECISIONS
 D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS
 PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE
 HUMAINE**

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
	analytique décrite dans une pharmacopée officiellement reconnue, ou d'une procédure analytique issue d'une pharmacopée officiellement reconnue vers une procédure analytique d'une autre pharmacopée officiellement reconnue			
13.c.1	Ajout d'une procédure analytique	1-3	1-3	Mmin
13.c.2		8	1-3,5	Mmod
13.c.3			1-3	Mmaj
13.d.1	Modification ou remplacement d'une procédure analytique	1-6	1-4	Mmin
13.d.2		5-6,8	1-5	Mmod
13.d.3			1-4	Mmaj
13.e.1	Suppression d'une procédure analytique	6-7	1,6	Mmin
13.e.2		6-8	1,5,6	Mmin
13.e.3			1,6	Mmaj

Conditions à remplir :

1. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
2. 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
3. Aucune nouvelle impureté n'a été détectée à la suite de l'utilisation de la nouvelle méthode analytique.

 Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE	DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE	Date /
		Page 27 sur 57

4. La méthode d'analyse est basée sur la même technique ou le même principe analytique (par exemple : les modifications apportées à la procédure analytique se limitent à des ajustements autorisés de la longueur de la colonne et d'autres paramètres, sans inclure de modification au-delà de la plage acceptable ni l'utilisation d'un type de colonne ou d'une méthode différente), et aucune nouvelle impureté n'est détectée.
5. Des études comparatives sont disponibles et démontrent que la procédure analytique proposée est au moins équivalente à la procédure analytique actuellement acceptée.
6. Le changement ne concerne pas les essais de stérilité.
7. La procédure analytique supprimée est une méthode alternative et est équivalente à une méthode actuellement acceptée.
8. La méthode analytique nouvelle ou modifiée est identique à celle utilisée par le fabricant de l'API et a été acceptée dans le cadre d'un amendement de l'APIMF associé.

Documentation requise :

1. (S.4.1) Une copie des spécifications proposées de l'API, datée et signée par le personnel autorisé, ainsi qu'un tableau comparatif des spécifications actuellement acceptées et des spécifications proposées.
2. (S.4.2) Des copies ou des résumés des procédures analytiques, si de nouvelles procédures analytiques ou des procédures analytiques significativement modifiées sont utilisées.
3. (S.4.3) Des copies ou des résumés des rapports de validation ou de vérification émis par le fabricant du produit fini (FPP), si de nouvelles procédures analytiques ou des procédures analytiques significativement modifiées sont utilisées.
4. (S.4.4) Des résultats analytiques comparatifs démontrant que les procédures analytiques proposées sont au moins équivalentes aux procédures analytiques acceptées.
5. Une copie de la lettre d'acceptation de l'APIMF.
6. (S.4.5) Une justification de la suppression de la procédure analytique, accompagnée de données justificatives.

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 28 sur 57

3.2.S.6 Système de fermeture du conditionnement

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
14	Changement dans le conditionnement primaire de la substance active			
14.a	Composition qualitative et/ou quantitative	1,2,	1, 2, 3,4,6	Mmin
14.b	Substances actives liquides (non stériles)		1, 2, 3, 5, 6	Mmod

Conditions à remplir :

1. Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes.
2. Les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués dans au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois.

Documentation requise :

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier.
2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (par exemple, données comparatives sur la perméabilité à O₂, CO₂, à l'humidité).
3. Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (par exemple, pas de migration des composants du

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 29 sur 57

matériau proposé dans le contenu et pas de perte des composants du produit dans le conditionnement),

4. Déclaration, par le titulaire de la DE selon le cas, que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés), que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème.

5. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois.

6. Comparaison des spécifications actuelles et des spécifications proposées du conditionnement primaire, le cas échéant.

3.2. S.7.Stabilité

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
15	Changement dans la période de recontrôle ou de la durée de vie de l'API impliquant :			
15.a	Réduction	3	1,2	Mmin
15.b	Extension	1-2	1-3	Mmod

Conditions à remplir :

1. Aucun changement de l'emballage primaire en contact direct avec l'API ni des conditions de stockage recommandées.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 30 sur 57

2. Les données de stabilité ont été générées conformément au protocole de stabilité actuellement accepté.
3. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements imprévus survenus lors de la fabrication ni pour des raisons de stabilité.
4. La période de recontrôle révisée a été précédemment acceptée dans le cadre de la procédure APIMF.

Documents requis :

1. (S.7.1) Période de recontrôle ou durée de vie proposée, résumé des tests de stabilité selon le protocole actuellement accepté et résultats des tests.
2. (S.7.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour, engagement de stabilité et justification du changement, le cas échéant.
3. (S.7.3) Données de stabilité à l'appui du changement.
4. Une copie de la lettre d'acceptation de l'APIMF.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
16	Changement des conditions de stockage indiquées sur l'étiquette de l'API, impliquant :			
16.a	Adoption de conditions de stockage de la substance active plus restrictive	1	1,2,3	Mmin
16.b	Tout changement dans les conditions de stockage de la substance active		1.2.3	Mmod

Conditions à remplir :

1. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 31 sur 57

- Le changement ne porte pas sur un élargissement des critères d'acceptation relatifs aux paramètres testés, sur une suppression de paramètres indicatifs de stabilité ou sur une réduction de la fréquence des essais.

Documentation requise :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier.
- Confirmation que les études de stabilité ont été effectuées conformément au protocole actuel approuvé. Les études doivent montrer que les spécifications approuvées en matière de stabilité sont encore respectées.
- Copie des spécifications approuvées de la substance active.

5.4.2.2. Modifications de la partie 3.2P. PRODUIT FINI

3.2. P.1 Description et composition du produit fini

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
17	Changements dans les composants du système d'aromatisation ou de coloration impliquant :			
17.a	Augmentation ou réduction	1-3, 5	3,4,5	Mmin
17.b	Ajout, suppression ou remplacement	1-5	1-5	Mmin

Conditions à remplir :

- Il n'y a pas de changement dans les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique, par exemple : le temps de désintégration ou le profil de dissolution.

 Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 32 sur 57

2. Tout ajustement mineur de la formulation visant à maintenir le poids total est réalisé à l'aide d'un excipient qui constitue déjà une part importante de la formulation du produit fini
3. La spécification du produit fini a été actualisé uniquement en ce qui concerne l'apparence, l'odeur, le goût, le cas échéant, suppression d'un test d'identification.
4. Les nouveaux composants ne doivent pas contenir de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale.
5. Le cas échéant, le changement n'a pas d'incidence sur la différenciation entre les dosages et n'a pas d'impact négatif sur l'acceptabilité du goût pour les formulations pédiatriques.

Documentation requise :

1. (P.2) données sur les composants du Produit fini (par exemple, compatibilité du principe actif (API) et composition qualitative du système de coloration ou d'aromatisation s'il est fourni sous forme de mélange, avec spécifications, le cas échéant).
2. (P.4) Documentation complète relative aux composants introduits, le cas échéant, y compris la documentation démontrant l'absence de risque d'EST (encéphalopathie spongiforme transmissible) pour tout nouveau composant d'origine animale susceptible de présenter un risque d'EST.
3. (P.5) Copies des spécifications actualisées relatives à libération et à la préemption du produit fini ainsi que des certificats d'analyse pour un minimum de trois lots pilotes ou de production. Un comparatif des spécifications avant et après changement est également à fournir.
4. (P.5.3) Le cas échéant, données démontrant que le nouvel excipient n'interfère pas avec les méthodes de contrôle du produit fini.
5. (P.8.1) Résultats des études de stabilité obtenus sur au moins trois lots pilotes ou de production, comprenant un minimum de 3 mois de données d'études en conditions accélérées (et intermédiaires, le cas échéant) et 3 mois de données d'études en conditions de conservation à long terme. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées.

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 33 sur 57

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
18	Changement apporté à la masse de l'enrobage des formes à usage oral ou à la masse des capsules vides impliquant :			
18.a	Formes pharmaceutiques solides à usage oral à libération immédiate	1-3	1,2	Mmin

Conditions à remplir :

1. Le profil de dissolution du nouveau médicament, réalisé sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle industrielle, est comparable au profil de dissolution du biobatch.
2. L'enrobage n'est pas un facteur critique du mécanisme de libération.
3. Les spécifications du produit fini sont actualisées uniquement en ce qui concerne le poids et les dimensions, le cas échéant.

Documentation requise :

1. Le profil de dissolution du nouveau médicament, déterminé sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle industrielle, est comparable au profil de dissolution du biobatch.
2. (P.8.1) Résultats des études de stabilité obtenus sur trois lots pilotes ou de production, comprenant un minimum les données de 3 mois d'études en conditions accélérées (et intermédiaires, le cas échéant) et les données de 3 mois d'études en conditions de conservation à long terme. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
19	Changement de la composition d'une forme orale solide à libération immédiate,			

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 34 sur 57

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
	incluant :			
19.a	Remplacement d'un seul excipient par un excipient comparable à concentration similaire	1-5	1-9	Mmod
			1-9	Mmaj
19.b	Changement quantitative dans les excipients	1-4	1-4,7-9	Mmaj

Conditions à remplir :

1. Il n'y a pas de changement dans les caractéristiques fonctionnelles du produit fini.
2. Seuls des ajustements mineurs sont apportés à la composition du produit fini ; tout ajustement mineur de la formulation visant à maintenir la masse totale est réalisé en utilisant un excipient qui constitue déjà une part importante de la composition du produit fini.
3. Des données de stabilité satisfaisantes couvrant au moins 3 mois, et le profil de stabilité est similaire à celui du produit actuellement approuvé.
4. Le profil de dissolution du produit après changement, établi sur au moins deux lots pilotes ou à l'échelle industrielle, est similaire au profil de dissolution du biobatch.
5. Le changement n'est pas la conséquence de problèmes de stabilité et/ou n'entraîne pas de risques potentiels pour la sécurité.

Documentation requise :

1. Soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence ou justification de la non soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence.
2. (P.1) Description et composition du produit fini.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 35 sur 57

3. (P.2) Données sur les composants du produit proposé (par exemple, choix des excipients, compatibilité principe actif-excipients), profils comparatifs de dissolution *in vitro* obtenus sur au moins deux lots pilotes ou de production du nouveau produit et du biobatch.
4. (P.3) Formule de lot, description du procédé de fabrication, des contrôles de procédé, des contrôles des étapes critiques et des intermédiaires, protocole et rapport de validation du procédé.
5. (P.4) Contrôle des excipients, si de nouveaux excipients sont proposés.
6. (P.4.5) Documentation démontrant l'absence de risque d'EST (encéphalopathie spongiforme transmissible) pour tout nouveau composant d'origine animale susceptible de présenter un risque d'EST
7. (P.5) Un comparatif des spécifications avant et après changement ainsi que des certificats d'analyse pour un minimum de trois lots pilotes ou de production. Le cas échéant, données démontrant que le nouvel excipient n'interfère pas avec les méthodes de contrôle du produit fini.
8. (P.8.1) Résultats des études de stabilité obtenus sur au moins trois lots pilotes ou de production, comprenant un minimum de 3 mois d'études en conditions accélérées (et intermédiaires, le cas échéant) et 3 mois d'études en conditions de conservation à long terme. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées.
9. **(P.8.2)** " protocole de stabilité en post-approbation et engagement de stabilité" mis à jour visant à inclure le premier lot à l'échelle de production de chaque dosage du produit proposé dans le programme de suivi de la stabilité.

3.2.P.3. Fabrication

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
20	Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour tout ou partie du procédé de fabrication du produit fini (à l'exception des sites de libération des lots et des sites de contrôle des lots) :			

**LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX
 MODIFICATIONS DES DECISIONS
 D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS
 PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE
 HUMAINE**

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
20.a	Site de conditionnement secondaire	2-3	1	Mmin
20.b.	Site de conditionnement primaire :			
20.b.1	Produit fini solide (par exemple, comprimés, gélules), semi-solides (par exemple, pommades, crèmes) et liquides en solution	2-3	1,6,9	Mmin
20.b.2	Autres formes liquides (suspensions, émulsions)	2-4	1,4,6,9	Mmin
20.c	Ajout ou remplacement d'un site chargé des opérations de fabrication d'un produit fini conçu selon des procédés de fabrication qui ne sont pas considérés comme nouveaux ou complexes	1-3, 4	1-9	Mmod

Conditions à remplir :

1. Aucune modification de la formule de lot, du procédé de fabrication, de la classe d'équipement, des contrôles de procédé, des contrôles des étapes critiques et des

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 37 sur 57

intermédiaires, ni des spécifications du produit fini. Aucun changement concernant les articles de conditionnement.

2. Le site est dûment autorisé (à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concerné).
3. La modification ne concerne pas un produit stérile.
4. La validation du procédé de fabrication sur le nouveau site a été menée avec succès sur au moins trois lots de production à l'échelle industrielle, conformément au protocole en vigueur.

Documentation requise :

1. Document(s) prouvant que le site proposé est dûment autorisé (à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concerné) et preuve valable que le site proposé respecte les bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les opérations de fabrication concernées.
2. (P.2) Pour les formulations semi-solides et liquides dans lesquelles le principe actif est présent sous forme non dissoute, des données de validation appropriées, incluant, si pertinent, une imagerie microscopique de la distribution granulométrique et de la morphologie des particules.
3. (P.2) Pour les formes pharmaceutiques solides, données comparatives des profils de dissolution dans le milieu de routine, réalisés sur un lot à l'échelle industrielle provenant respectivement du site de fabrication déjà approuvé et du site proposé, ainsi qu'une comparaison avec les résultats du biobatch. Un engagement de communiquer des profils comparatifs de dissolution sur deux lots supplémentaires à l'échelle industrielle est également à fournir.
4. (P.3.5) Rapports et protocole de validation pour trois lots de la taille de lot proposée, incluant une comparaison des profils de dissolution avec ceux du biobatch.
5. (P.5.1) Copie des spécifications à libération et à péremption.
6. (P.5.4) Données d'analyse des lots sur un lot à l'échelle de production et deux lots à l'échelle pilote simulant le procédé de production (ou deux lots de production) et données comparatives sur les trois derniers lots du site précédent. Les données sur les deux lots de

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 38 sur 57

production suivants doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de la proposition d'action corrective) si les résultats sont en dehors des spécifications.

7. (P.8.1) Résultats des études de stabilité obtenus sur au moins trois lots pilotes ou de production, comprenant un minimum de 3 mois d'études en conditions accélérées (et intermédiaires, le cas échéant) et 3 mois d'études en conditions de conservation à long terme. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées. Le protocole de stabilité en post-approbation et engagement de stabilité mis à jour visant à inclure le premier lot à l'échelle de production de chaque dosage du produit proposé dans le programme de suivi de la stabilité est également à fournir.
8. Dossier de lot d'au moins un lot fabriqué sur le site proposé.
9. Si le site de fabrication et le site de conditionnement primaire sont différents, les conditions de transport et de stockage en vrac doivent être précisées et validées.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
21.a	Remplacement ou ajout d'un site de contrôle	1-3	1-4	Mmin

Conditions à remplir :

1. Site dûment autorisé.
2. La procédure d'analyse n'est pas une procédure biologique/immunologique/immunochimique.
3. Le transfert des méthodes de l'ancien au nouveau site ou au nouveau laboratoire d'essais a été effectué avec succès.

Documentation requise :

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 39 sur 57

1. Preuves que le site proposé est dûment autorisé.
2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier.
3. Documentation complète relative au transfert de la procédure d'analyse de l'ancien site vers le nouveau site (ou le nouveau laboratoire d'essai).
4. Informations « produit » révisées.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
22	Changement de la taille du lot du produit fini (formes pharmaceutiques orales à libération immédiate ou des solutions non stériles) :			
22.a	Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initialement approuvée du lot	1-8	1,3	Mmin
22.b	Jusqu'à dix fois inférieure	1-6,8	1,3	Mmin
22.c	Plus de 10 fois supérieure/inférieure à la taille initiale approuvée du lot		1, 2, 3, 4, 5, 6	Mmod

Conditions à remplir :

1. Le changement n'altère pas la reproductibilité et/ou l'uniformité du produit
2. Le changement concerne des formes pharmaceutiques orales à libération immédiate ou des solutions non stériles.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 40 sur 57

3. Tout changement concernant le procédé de fabrication et/ou les contrôles en cours de fabrication doit résulter uniquement d'un changement de la taille du lot (par exemple, de l'utilisation d'équipements de taille différente).
4. La validation de la fabrication a été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur sur au moins trois lots de la nouvelle taille proposée, conformément aux lignes directrices applicables.
5. 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.
6. Le produit concerné n'est pas un produit fini biologique.
7. La taille du biobatch était d'au moins 100 000 unités dans le cas des formes orales solides.
8. Le changement ne concerne pas les formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication nouveaux ou complexes.

Documentation requise :

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier.
2. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots de production fabriqués selon la taille actuelle approuvée et selon la taille proposée. Les données d'analyse de trois lots (sauf justification contraire) du produit fini biologique doivent être disponibles pour la taille du lot proposée.
3. Le protocole et rapport de la validation du procédé selon la taille proposée.
4. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois ; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées.
5. Pour les produits finis biologiques, une déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas nécessaire.
6. Pour les formes pharmaceutiques solides, données comparatives des profils de dissolution dans le milieu de routine, réalisés sur un lot à l'échelle industrielle fabriqué selon la taille proposée et un lot fabriqué selon la taille déjà approuvée, ainsi qu'une comparaison avec les résultats du biobatch. Les données concernant les deux prochains

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 41 sur 57

lots de production complets doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
23	Changement dans le procédé de fabrication du produit fini	1-8	1-6	Mmod

Conditions à remplir :

1. La modification ne concerne pas un produit gastro-résistant, à libération modifiée ou prolongée.
2. La modification ne nécessite pas de données *in vivo*.
3. Aucune modification du profil qualitatif et quantitatif des impuretés ni des propriétés physico-chimiques ; les profils de dissolution sont similaires à ceux du biobatch.
4. Le principe de fabrication, incluant les différentes étapes de fabrication, reste le même et il n'y a aucun changement dans un solvant de fabrication utilisé dans le procédé. Un passage de la granulation humide à la granulation sèche, de la compression directe à la granulation humide ou sèche, ou inversement, serait considéré comme un changement de principe de fabrication.
5. Aucune modification des spécifications des produits intermédiaires ou du produit fini.
6. La modification ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou en stabilité.
7. La modification n'implique pas le conditionnement lorsque le conditionnement primaire assure une fonction de dosage et/ou de délivrance.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 42 sur 57

8. La modification n'affecte pas les paramètres de stérilisation d'un produit stérile.

Documentation requise :

1. Données cliniques ou de bioéquivalence à l'appui, ou justification de l'absence de soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence.
2. (P.2) Données sur le développement du procédé de fabrication, le cas échéant.
3. Profils de dissolution comparatif dans le milieu de routine pour les formes solides (un lot de production et données comparatives sur un lot issu du procédé précédent ainsi qu'une comparaison avec les résultats du biobatch, un engagement de communiquer les profils comparatifs de dissolution sur deux lots industriels supplémentaires est également à fournir)
4. (P.3) Formule de lot, description du procédé de fabrication et des contrôles de procédé, contrôles des étapes critiques et des étapes intermédiaires, protocole et rapport de validation du procédé.
5. (P.5) Spécifications et certificats d'analyse pour un lot à l'échelle de production fabriqué selon le procédé actuellement approuvée et pour un lot fabriqué selon le procédé proposé. Un comparatif des spécifications avant et après changement est également à fournir.
6. (P.8.1) Résultats des études de stabilité obtenus sur au moins trois lots pilotes ou de production, comprenant un minimum de 3 mois d'études en conditions accélérées (et intermédiaires, le cas échéant) et 3 mois d'études en conditions de conservation à long terme. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées. Le protocole de stabilité en post-approbation et engagement de stabilité mis à jour visant à inclure le premier lot à l'échelle de production de chaque dosage du produit proposé dans le programme de suivi de la stabilité est également à fournir.

**LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX
 MODIFICATIONS DES DECISIONS
 D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS
 PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE
 HUMAINE**

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
24	Changement dans les contrôles en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication du produit intermédiaire ou du produit fini			
24.a	Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	1-2, 5	1	Mmin
24.b	Suppression d'un contrôle	2,4	1,6	Mmin
24.c	Ajout d'un ou plusieurs nouveaux contrôles et de nouvelles limites	2-3	1-6	Mmin
24.d	Révision ou remplacement d'un contrôle	2-3	1-6	Mmin

Condition à remplir :

1. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
2. La modification ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou en stabilité.
3. La nouvelle procédure analytique ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite
4. Le test supprimé a été démontré comme redondant par rapport aux autres tests et n'affecte pas les attributs critiques de qualité du produit
5. Aucun changement de la procédure analytique.

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 44 sur 57

Documentation requise :

1. (P.5.1) Copie des spécifications en cours de fabrication proposées, ainsi qu'un tableau comparatif des spécifications actuellement approuvées et des spécifications proposées.
2. (P.5.2) Copies des procédures analytiques, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
3. (P.5.3) Protocoles et rapports de validation, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
4. (P.5.3) Lorsqu'une procédure analytique interne est utilisée alors qu'une procédure décrite dans une pharmacopée officiellement reconnue est proposée, résultats d'une étude d'équivalence entre la procédure interne et la procédure décrite dans la pharmacopée.
5. (P.5.4) certificats d'analyse pour au moins un lot (minimum à l'échelle pilote) et résumé comparatif des résultats, sous forme de tableau, pour un lot utilisant les procédures actuelles et proposées, si de nouvelles procédures analytiques sont mises en œuvre.
6. (P.5.6) Justification du changement.

3.2.P.4 Contrôle des excipients :

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
25	Modification de la source d'un excipient, passant d'un excipient présentant un risque EST à un excipient d'origine végétale ou synthétique.	1	1	Mmin

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 45 sur 57

Condition à remplir :

1. Aucune modification des spécifications à libération et à péremption de l'excipient et du produit fini.

Documentation requise :

1. Déclaration du fabricant de l'excipient attestant qu'il est entièrement d'origine végétale ou synthétique.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
26	Changement des spécifications ou des procédures analytiques d'un excipient impliquant :			
26.a	Suppression d'un paramètre non significatif établi en interne	2	1-3	Mmin
26.b	Ajout d'un nouveau paramètre de contrôle ou d'une nouvelle procédure analytique	2,3	1,2	Mmin
26.c	Resserrement des limites de spécification	1,2,4	1,2	Mmin
26.d	Changement ou remplacement d'une procédure analytique.	2,3	1,2	Mmod

Conditions à remplir :

1. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 46 sur 57

2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou en stabilité (par exemple : nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés)
3. La nouvelle procédure analytique ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
4. Aucun changement de la procédure analytique.

Documentation requise :

1. Justification de la modification.
2. (P.5) Tableau comparatif des spécifications actuellement acceptées et proposées, justification des spécifications proposées, description détaillée de la procédure et de la validation de toute nouvelle procédure analytique, le cas échéant.
3. Justification démontrant que le paramètre n'est pas critique.

P.5 Contrôle du Produit fini

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
27	Mise à jour des spécifications afin de se conformer à une monographie décrite dans une pharmacopée officiellement reconnue, suite à la révision de cette monographie applicable au contrôle du produit fini.		1-3	Mmin

Documentation requise :

1. (P.5.1) Copie des spécifications proposées du produit fini, ainsi qu'un tableau comparatif des spécifications actuellement approuvées et des spécifications proposées.

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 47 sur 57

2. (P.5.4) certificats d'analyse pour au moins un lot (au minimum à l'échelle pilote) et tableau comparatif des résultats pour un lot, en utilisant les méthodes actuellement approuvées et les méthodes proposées, lorsque de nouvelles méthodes analytiques sont utilisées.
3. (P.5.3) Démonstration de l'aptitude de la monographie décrite dans la pharmacopée à assurer le contrôle du produit fini.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
28	Changement des spécifications du produit fini impliquant les paramètres de contrôle et les critères d'acceptation :			
28.a	Suppression d'un paramètre de contrôle	5	1,6	Mmin
28.b	Ajout d'un paramètre de contrôle	2-4,7	1-6	Mmin
28.c	Resserrement d'un critère d'acceptation	1-2	1,6	Mmin
28.d	Remplacement d'un paramètre de contrôle	2-4, 6-7	1-6	Mmin

Conditions à remplir :

1. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou en stabilité.

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 48 sur 57

3. La nouvelle procédure analytique ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
4. Aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.
5. Le test supprimé a été démontré comme étant non significatif et redondant par rapport aux autres tests.
6. Le changement des spécifications n'affecte ni la stabilité ni la qualité du produit
7. Le changement ne concerne pas le contrôle de stérilité.

Documentation requise :

1. (P.5.1) Copie des spécifications proposées du produit fini, ainsi qu'un tableau comparatif des spécifications actuellement approuvées et des spécifications proposées.
2. (P.5.2) Procédures analytiques, lorsque de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
3. (P.5.3) Protocoles et rapports de validation, lorsque de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
4. (P.5.3) Lorsqu'une procédure analytique interne est utilisée alors qu'une procédure décrite dans une pharmacopée officiellement reconnue est proposée, résultats d'une étude d'équivalence entre la procédure interne et la procédure décrite dans la pharmacopée.
5. (P.5.4) certificats d'analyse pour au moins un lot (au minimum à l'échelle pilote) et tableau comparatif des résultats pour un lot, en utilisant les procédures actuellement approuvées et les procédures proposées, lorsque de nouvelles méthodes analytiques sont utilisées.
6. (P.5.6) Justification des spécifications proposées du produit fini.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
29	Modification des procédures analytiques du produit fini impliquant :			

**LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX
 MODIFICATIONS DES DECISIONS
 D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS
 PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE
 HUMAINE**

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
29.a	Suppression d'une procédure analytique	5 (NA)	1,6	Mmin
29.b	Ajout d'une procédure analytique	3-4,6-7	1-5	Mmin
29.c	Modification ou remplacement d'une procédure analytique	2-4,6-7	1-5	Mmod
29.d	Mise à jour de la procédure analytique conformément à une monographie décrite dans une pharmacopée officiellement reconnue, suite à la révision de cette monographie.		1-5	Mmin
29.e	Passage d'une procédure analytique interne à une procédure figurant dans une monographie décrite dans une pharmacopée officiellement reconnue, ou transfert d'une procédure d'une monographie décrite dans une pharmacopée	2,7	1-3,5	Mmin

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 50 sur 57

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
	officiellement reconnue à une procédure d'une autre monographie décrite dans une pharmacopée officiellement reconnue			

Conditions à remplir :

1. La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple, changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode)
2. Les études comparatives démontrent que la procédure analytique proposée est au moins équivalente à la procédure analytique actuellement approuvée.
3. La nouvelle procédure analytique ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite
4. Le changement ne concerne pas le contrôle de stérilité.
5. La méthode analytique supprimée est une méthode alternative et est équivalente à une méthode actuellement approuvée.
6. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou en stabilité
7. Aucune nouvelle impureté n'a été détectée.

Documentation requise :

1. (P.5.1) Copie des spécifications proposées du produit fini, ainsi qu'un tableau comparatif des spécifications actuellement acceptées et des spécifications proposées.
2. (P.5.2) Procédures analytiques, lorsque de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
3. (P.5.3) Protocole et rapports de validation, lorsque de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 51 sur 57

4. (P.5.3) Lorsqu'une procédure analytique interne est utilisée alors qu'une procédure décrite dans une pharmacopée officiellement reconnue est proposée, résultats d'une étude d'équivalence entre la procédure interne et la procédure décrite dans la pharmacopée.
5. (P.5.4) certificats d'analyse pour au moins un lot (au minimum à l'échelle pilote) et tableau comparatif des résultats pour un lot, en utilisant les procédures actuellement approuvées et les procédures proposées, lorsque de nouvelles procédures analytiques sont utilisées
6. Données justifiant la suppression de la procédure analytique.

2.P.7 Système de fermeture du contenant :

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
30	Changement dans le conditionnement primaire du produit fini avec changement de type de contenant ou ajout d'un nouveau contenant impliquant :			
30.a	Formes pharmaceutiques non stériles		1-7	Mmod
30.b	Médicaments stériles		1-8	Mmaj
30.c	Suppression d'un contenant de conditionnement primaire n'entraînant pas la suppression	1	1,9	Mmod

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 52 sur 57

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
	totale d'un dosage ou d'une forme pharmaceutique			

Conditions à remplir :

1. La ou les présentations restantes du médicament doivent être adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit.

Documentation requise :

- 1 Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier y compris les informations « produit » révisées, le cas échéant. La section 3.2.P.7 actualisée doit inclure les informations sur le conditionnement proposé (par exemple : description, matériaux de construction et spécifications).
- 2 Données appropriées sur le nouveau conditionnement (par exemple, données comparatives sur la perméabilité à O₂, CO₂, à l'humidité, transmission spectrale).
- 3 Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (par exemple pas de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte de composants du produit dans le conditionnement), y compris la confirmation que le matériau satisfait aux exigences relatives à l'usage en contact avec les médicaments.
- 4 Résultats des études de stabilité pour au moins trois lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois ; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées.
- 5 Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées concernant le conditionnement primaire, le cas échéant.
- 6 Échantillons du produit conditionné dans le nouveau contenant/système de fermeture, le cas échéant.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 53 sur 57

- 7 Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et engagement de stabilité incluant le premier lot à l'échelle de production du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme.
- 8 Validation du procédé de fabrication.
- 9 Déclaration selon laquelle la ou les tailles d'emballage restantes sont compatibles avec la posologie et la durée de traitement et adaptées aux instructions de dosage telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
31	Changement de la composition qualitative et quantitative du conditionnement primaire du produit fini impliquant :			
31.a	Formes pharmaceutiques solides	1-3	1-4	Mmin
31.b	Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles	1-3	1-4	Mmod

Conditions à remplir :

1. Le changement ne concerne pas un produit fini stérile.
2. Le changement concerne uniquement le même type de conditionnement/de contenant (par exemple, passage d'un blister à un autre blister).
3. Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes.

Documentation requise :

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 54 sur 57

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier, y compris les informations « produit » révisées, le cas échéant. La section 3.2.P.7 actualisée doit inclure les informations sur le nouveau conditionnement (par exemple : description, matériaux de construction et spécifications).
2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (par exemple, données comparatives sur la perméabilité à O₂, CO₂, à l'humidité, transmission spectrale).
3. Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (par exemple pas de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte de composants du produit dans le conditionnement), y compris la confirmation que le matériau satisfait aux exigences relatives à l'usage en contact avec les médicaments.
4. Résultats des études de stabilité pour au moins trois lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois ainsi que les résultats des études de photostabilité ; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées.

3.2.P.8 Stabilité

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
32	Changement de la durée de conservation du produit fini (tel que conditionné pour la vente) impliquant :			
32.a	Réduction	3	1-3	Mmod
32.b	Extension	1-2	1-3	Mmod

Conditions à remplir :

 الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 55 sur 57

1. Aucun changement du type de conditionnement primaire en contact direct avec le produit fini ni des conditions de stockage recommandées.
2. Les données de stabilité ont été obtenues conformément au protocole de stabilité actuellement accepté.
3. 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.

Documentation requise :

1. (P.5.1) Copie des spécifications approuvées relatives à la péremption du produit fini.
2. (P.8.1) Durée de conservation proposée, résumé des essais de stabilité à long terme réalisés conformément au protocole actuellement accepté et résultats des tests pour au moins trois lots pilotes ou de production, sur une période suffisante pour justifier la durée de conservation proposée.
3. (P.8.2) Mise à jour du protocole de stabilité post-approbation, engagement de stabilité et justification du changement.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
33	Changement de la durée de conservation du produit fini après la première ouverture ou après reconstitution ou dilution			
33.a	Réduction	1	1	Mmod
33.b	Extension		1-2	Mmod

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 56 sur 57

Conditions à remplir :

1. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.

Documentation requise :

1. (P 8) Durée de stabilité après la première ouverture ou après reconstitution ou dilution proposée, résultats des tests et justification du (des) changement(s).
2. (P 5.1) Copie des spécifications actuellement approuvée du produit à la fin de sa durée de conservation et, le cas échéant, des spécifications du produit après ouverture, dilution ou reconstitution.

N°	Description de la modification	Conditions à remplir	Documentation requise	Type de notification
34	Changement des conditions de stockage du produit fini ou du produit après la première ouverture, dilution ou reconstitution.	1	1-2	Mmod

Conditions à remplir :

1. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.

Documentation requise :

1. (P.8.1) Le cas échéant, résultats des études de stabilité et/ou de compatibilité pour appuyer le changement des conditions de stockage.

	LIGNE DIRECTRICE		DRAFT
	LIGNE DIRECTRICE RELATIVE AUX MODIFICATIONS DES DECISIONS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE		Date /
			Page 57 sur 57

2. (P.8.2) Section “protocole de stabilité post-approbation et engagement de stabilité” mise à jour, ainsi que la justification du changement.

6. Références

1-Directives de l'EMA relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, le règlement (EC) No 1234/2008 article 4(1)(a), Doc. Ref: EMEA/122634/2009.

2- WHO Technical Report Series No. 981, 2013, Annex 3: WHO guidelines on variations to a prequalified product

3- Post approval Changes to Drug Substances Guidance for Industry\FDA Pharmaceutical Quality/CMC/September 2018

4- Arrêté du 26 Safar 1443 correspondant au 3 octobre 2021 fixant les modalités de modification de la décision d'enregistrement des produits pharmaceutiques à l'usage de la médecine humaine

7. Annexes

N.A

EVOLUTION DU DOCUMENT

Indice de révision	Fait générateur de l'édition	Structure initiatrice	Date