

<p>Royaume du Maroc</p>	<p>Arrêté n° .....du ..... (.....) relatif aux caractéristiques essentielles du conditionnement d'un médicament devant faire l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché et aux éléments entraînant ou susceptibles d'entraîner une modification des éléments d'une autorisation de mise sur le marché ainsi que les pièces justificatives à fournir à l'appui de la déclaration les concernant.</p>
<p>Ministère de la Santé</p> <p><u>Visa :</u> Le Secrétariat Général du Gouvernement</p>	<p>Le Ministre de la Santé</p> <p>Vu le décret n° 2-14-841 du 19 chaoual 1436 (5 août 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain, notamment son article 28 ;</p> <p style="text-align: center;"><b>ARRETE :</b></p> <p><b>Article premier :</b> En application des dispositions de l'article 28 du décret susvisé n°2-14-841, sont définis conformément aux conditions et modalités prévues au présent arrêté :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques essentielles du conditionnement d'un médicament devant faire l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché ;</li> <li>- les éléments entraînants ou susceptibles d'entraîner une modification des éléments d'une autorisation de mise sur le marché ainsi que les pièces justificatives à fournir à l'appui de la déclaration les concernant au ministère de la santé.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Chapitre premier</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Dispositions relatives aux caractéristiques essentielles du conditionnement d'un médicament devant faire l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché et aux éléments entraînants ou susceptibles d'entraîner une modification des éléments d'une autorisation de mise sur le marché</b></p> <p><b>Art.2.-</b> Pour l'application des dispositions du présent chapitre, on entend par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Modifications mineures (I) :</b> sont considérées comme mineures les modifications dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles. De telles modifications ne requièrent pas d'autorisation préalable mais doivent être notifiées auprès du Ministère de la Santé avant leur mise en œuvre.</li> <li>- <b>Modifications majeures (II) :</b> 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.</li> <li>- <b>Modifications nécessitant l'autorisation de l'administration (AA) :</b> les modifications qui n'ont pas de répercussion sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné, mais qui nécessite l'autorisation préalable du ministère de la santé.</li> </ul>

**Art.3.-** Les modifications définies à l'article 2 ci-dessus, sont réparties en 2 catégories:

- Modifications de nature administrative y compris les modifications concernant la sécurité l'efficacité et l'innocuité.
- Modifications de nature qualitative.

La classification de ces modifications est fixée à l'annexe 1 du présent arrêté.

**Art.4.-** 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 et B.II.e.4 de l'annexe 1.

## Chapitre II

### *Modalités de déclaration des éléments entraînant ou susceptibles d'entraîner une modification des éléments d'une autorisation de mise sur le marché ainsi que les pièces justificatives à fournir à l'appui de la déclaration les concernant*

**Art.5.-** Tout établissement pharmaceutique industriel titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'informer, sans délai, à la direction du médicament et de la pharmacie, tout élément nouveau entraînant ou susceptible d'entraîner une modification ou un complément aux éléments d'une autorisation de mise sur le marché, tel que prévu à l'article 13 de la loi suscitée n° 17-04.

**Art.6.-** 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 du présent arrêté.

Le dossier accompagnant la déclaration, doit être déposé à la direction du médicament et de la pharmacie selon les spécifications définies à l'annexe 2 et doit comporter, les documents suivants :

- la lettre de demande pour une autorisation préalable à la mise en œuvre de la 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 fixé à l'annexe 3 du présent arrêté;
- la copie de l'autorisation de mise sur le marché;
- le tableau comparatif des situations actuelles et proposées ;
- 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 de l'Organisation Mondiale de la Santé en vigueur.

Art.7.- L'évaluation de tout dossier de modification accompagnant la déclaration s'effectue conformément aux directives de l'Organisation Mondiale de la Santé en vigueur relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications d'une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain.

Art.8.- Le présent arrêté sera publié au Bulletin Officiel et prend effet à compter du...

Rabat, le ..... (.....)  
Le Ministre de la Santé

Le Ministre de la Santé  
El Houssaine LOUARDI

## ANNEXE 1

### Classification des modifications

#### A. MODIFICATIONS ADMINISTRATIVES Y COMPRIS LES MODIFICATIONS CONCERNANT LA SÉCURITÉ L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITE

A.1. Changement du nom du titulaire de l'AMM	AA
A.1. Changement de l'adresse du titulaire de l'AMM	I
A.2. Changement dans la dénomination (de fantaisie) du médicament	AA
A.3. Changement du nom du titulaire de l'AMM dans le pays d'origine s'il y a lieu	AA
A.3. Changement de l'adresse du titulaire de l'AMM dans le pays d'origine s'il y a lieu	I
A.4. Cession de dossier (produit sous licence devient un produit local)	AA
A.5. Changement dans la dénomination de la substance active ou d'un excipient.	AA
A.6. 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)	AA
A.7. 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.	AA
A.8. 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)	AA
A.10. Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice	I
A.11. 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	II
A.12. Changement des conditions de délivrance.	II
A.13. Changement au niveau du conditionnement secondaire sans être lié au résumé des caractéristiques du produit.	I
A.14. Changement au niveau des informations sur la pharmacovigilance et/ou le Plan de gestion de risque.	I
A.15. Autres modifications	II

## B. MODIFICATIONS QUALIFICATIVES

### 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	I
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	II
g) Ajout d'un site de stérilisation pour la substance active, qui utilise une méthode de la pharmacopée	I
h) Introduction d'un nouveau site de micronisation	I
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	I
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	I

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	I
b) Jusqu'à 10 fois inférieure	I
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	II
e) L'échelle pour une substance active biologique/immunologique est augmentée/diminuée sans changement de procédé (par exemple duplication d'une ligne)	I

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	I
b) Ajout d'un nouvel essai et de nouvelles limites en cours de fabrication	I
c) Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication	II
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	I

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	I
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	I
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	I

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	I
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	I
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	I

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	II

B.1.c) *Système de fermeture du contenant*

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

B.1.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	I
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	I
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif	I
d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité.	II

B.1.c.3 Changement dans la procédure d'essai du conditionnement primaire de la substance active	
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai	I
b) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	I
c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	I

B.1.d) *Stabilité*

B.1.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	I
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	II
b) Conditions de stockage	
1. Adoption de conditions de stockage de la substance active plus restrictives	I
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	II
c) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé	I

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	I
b) Changement des lignes de sécabilité conçues pour une division en parts égales	II

B.II.a.2 Changement dans la forme ou les dimensions de la forme pharmaceutique	
a) Comprimés à libération immédiate, capsules, suppositoires ou ovules	I
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales	II
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	II
2. Augmentation ou réduction	II
b) Autres excipients	
1. Tout ajustement mineur de la composition quantitative du produit fini pour ce qui est des excipients	II
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	II

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	II
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 Suppression du récipient à solvant/diluant dans l'emballage	II
--	----

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	AA
b) Site de conditionnement primaire	II
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	II
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	II

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

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	I
b) Jusqu'à dix fois inférieure	I
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	II
f) L'échelle pour un médicament biologique ou immunologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé (par exemple duplication d'une ligne)	II

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	I
b) Ajout d'un ou plusieurs nouveaux essais et de nouvelles limites	I
c) Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication	II
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	II

### 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	I
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	I
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif	I
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	II

B.II.c.2 Changement dans la procédure d'essai pour un excipient	
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée	I
b) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	I
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)	II

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	I
2. Pour les excipients ou les réactifs utilisés dans la fabrication d'une substance active biologique/immunologique ou dans un médicament biologique/immunologique	II
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	I
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	I
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	I
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)	I
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	II

B.II.d.2 Changement dans la procédure d'essai du produit fini	
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée	I
b) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une méthode alternative est déjà autorisée	I
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)	II

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	I
2. Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles	I
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 ou ajout d'un nouveau contenant	
1. Formes pharmaceutiques solides, semi-solides ou liquides non stériles	II
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	AA
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	AA
c) Suppression d'un paramètre de spécification	II
d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	II

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	I
b) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	I
c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	I

B.II.e.4 Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire)	
a) Médicaments non stériles	AA
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	II

B.II.e.5 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»	I
b) Changement qui n'a pas d'incidence sur les informations «produit»	I

B.II.e.6 Changement de fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement (lorsqu'il est mentionné dans le dossier)	
a) Suppression d'un fournisseur	I
b) Remplacement ou ajout d'un fournisseur	I
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	I
2. Après la première ouverture	I
3. Après dilution ou reconstitution	I
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)	II
2. Après la première ouverture (sur la base de données en temps réel)	II
3. Après dilution ou reconstitution (sur la base de données en temps réel)	II
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/VICH	II
5. Extension de la durée de conservation d'un médicament biologique ou immunologique conformément à un protocole de stabilité approuvé	II
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	II
e) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé	I

### 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	I
2. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé	I
3. Nouveau certificat présenté par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)	I
4. Suppression de certificats (lorsqu'il existe plusieurs certificats pour une matière)	I
1. 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	II
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	I
2. Nouveau certificat pour une matière première, un réactif, un intermédiaire ou un excipient, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé	I
3. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé	I
4. Suppression de certificats (lorsqu'il existe plusieurs certificats pour une matière)	I
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	I
2. Excipient/matière première de la substance active	I
b) Changement en vue de se conformer à une mise à jour de la monographie applicable de la pharmacopée	I

#### B.IV DISPOSITIFS MÉDICAUX

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	II
- 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	I
c) Ajout ou remplacement d'un dispositif faisant partie intégrante du conditionnement primaire	II

B.IV.2 Changement des paramètres de spécification et/ou des limites d'un doseur ou d'un dispositif d'administration	
a) Resserrement des limites de spécification	I
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	I
c) Extension des limites des spécifications approuvées ayant une incidence significative sur la qualité globale du dispositif	II
d) Suppression d'un paramètre de spécification ayant une incidence significative sur la qualité globale du dispositif	II
e) Ajout d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	II
f) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète)	I

B.IV.3 Changement de la procédure d'essai d'un doseur ou d'un dispositif d'administration	
a) Changement mineur apporté à une procédure d'essai approuvée	I
b) Autres changements apportés à une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	I
c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	I

#### B.V. AUTRES MODIFICATIONS

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

## ANNEXE 2

18 95 , 17

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 regroupés dans une chemise en plastique.

Tout document volumineux du Module 1 peut être présenté en classeur ou relié par reliure

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 la 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 ADMINISTRATIVES (MODULE 1 ET DOCUMENTS L'ACCOMPAGNANT)

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

Contact : (Nom et coordonnées)

## MODELE D'ETIQUETTES POUR LES VOLUMES DES DOSSIERS

Nom de l'EPI (entête)

### MODIFICATIONS DES INDICATIONS (MODULE 2 CLINIQUE)

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

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

MODIFICATIONS DES INDICATIONS (MODULE 5)  
« Format Electronique »

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

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 »

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

**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**

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

**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 »**

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

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

MODIFICATIONS QUALITATIVES  
(Module 3)

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

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)

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

**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 »

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

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

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

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

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 + 1 Copie)				
FORMULAIRE DE DEPOT	2				
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 - MODULE 2 clinique - Un CD ou DVD comportant le dossier de modification
DOCUMENTS ACCOMPAGNANT LE MODULE 1	1				
MODULE 2 CLINIQUE	1				
PARTIE COMMISSION NATIONALE D'AMM	6 Formulaires de demande 6 RCP	6 DVD des Modules 2 et 5	6 Chemises à Rabats comportant chacune : -1 Formulaire de demande -1 RCP -1 DVD avec 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 qualité
MODULE 2 QUALITE	1			Orange	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) :

##### 2. Etablissement pharmaceutique industriel demandeur

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

##### 3. Type de modification

- Modifications mineures (I) soumises à une notification à l'administration.  
*Modification concernant.....*
- Modifications majeures (II) soumises à une autorisation par l'administration.  
*Modification concernant.....*
- Modifications nécessitant l'autorisation de l'administration (AA).  
*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