

قرار وزير الصحة رقم صادر في يتعلق بالخصائص الأساسية لتوضيب دواء موضوع إذن جديد بالعرض في السوق والعناصر التي تتسبب في تغيير عناصر الإذن بالعرض في السوق أو من شأنها أن تتسبب في ذلك وكذا المستندات المثبتة التي يتعين تقديمها لدعم التصريح المتعلق بها.

وزير الصحة،

بناء على المرسوم رقم 2.14.481 صادر في 19 شوال 1436 (5 أغسطس 2015) يتعلق بالإذن بعرض الأدوية المعدة للاستعمال البشري في السوق، لاسيما المادة 28 منه؛

قرر ما يلي:

المادة الأولى: تطبيقا لمقتضيات المادة 28 من المرسوم رقم 2.14.481 المشار إليه أعلاه، يحدد وفقا للشروط والكيفيات المنصوص عليها في هذا القرار:

- الخصائص الأساسية لتوضيب دواء موضوع إذن جديد بالعرض في السوق؛
- العناصر التي تتسبب في تغيير عناصر الإذن بالعرض في السوق أو من شأنها أن تتسبب في ذلك وكذا المستندات المثبتة التي يتعين تقديمها لدعم التصريح المتعلق بها لدى وزارة الصحة.

الباب الأول

مقتضيات متعلقة بالخصائص الأساسية لتوضيب دواء موضوع إذن جديد بالعرض في السوق والعناصر التي تتسبب في تغيير عناصر الإذن بالعرض في السوق أو من شأنها أن تتسبب في ذلك

المادة الثانية: تطبيقا لمقتضيات هذا القرار، يراد بما يلي:

- **تغييرات طفيفة (صغيرة):** تعتبر التغييرات طفيفة عندما يكون تأثيرها ضئيل أو منعدم على جودة وسلامة أو فعالية الدواء المعني. في هذه الحالة لا يتطلب منح ترخيص مسبق ولكن يجب إشعار وزارة الصحة بهذه التغييرات قبل تنفيذها.
- **تغييرات مهمة (كبيرة):** تعتبر التغييرات كبيرة عندما قد يكون لها تأثير مهم على جودة وسلامة وفعالية الدواء المعني. يجب أن تمنح وزارة الصحة ترخيص مسبق قبل تنفيذ هذه التغييرات.
- **تغييرات تتطلب ترخيص من لدن الإدارة AA:** تغييرات التي ليس لها أي تأثير على جودة وسلامة وفعالية الدواء المعني ولكن تتطلب ترخيص مسبق من وزارة الصحة.

المادة 3: تنقسم التغييرات المنصوص عليها في المادة 2 أعلاه، إلى فئتين:

- التغييرات ذات الطابع الإداري بما في ذلك التغييرات المتعلقة بالسلامة والفعالية وعدم الضرر.
- التغييرات ذات الطابع النوعي.

ويحدد تصنيف هذه التغييرات في الملحق I من هذا القرار.

المادة 4: يجب أن يكون كل تغيير في الخصائص الأساسية لتوضيب مستحضر صيدلي ، موضوع إذن جديد بالعرض في السوق ، كما هو منصوص عليه في الفقرة 1 من المادة 10 من القانون رقم 17.04.

تحدد كل التغييرات التي تلتحق بالخصائص الأساسية للتوضيب في الملحق 1 هذا القرار (B.II.e.1 et B.II.e.4)

الباب الثاني

كيفية التصريح بالعناصر التي تتسبب في تغيير عناصر الاذن بالعرض في السوق أو من شأنها أن تتسبب في ذلك وكذا المستندات المثبتة التي يتعين تقديمها لدعم التصريح المتعلق بها

المادة 5: يجب على كل مؤسسة صيدلية صناعية صاحبة الاذن بالعرض في السوق أن تقوم ، على الفور ، بإخبار مديرية الادوية والصيدلة بكل عنصر جديد تسبب أو من شأنه أن يتسبب في تغيير عناصر الاذن بالعرض في السوق أو تميمها، كما هو منصوص عليه في المادة 13 من القانون السالف الذكر رقم 17.04.

المادة 6: تحدد كيفية التصريح بالعناصر التي تتسبب في تغيير عناصر الاذن بالعرض في السوق أو من شأنها أن تتسبب في ذلك، فيملحق 2 لهذا القرار .

يودع الملف المرافق للتصريح لدى مديرية الادوية والصيدلة وفقا للمواصفات المحددة في الملحق 2 لهذا القرار ، ويتكون الملف المرافق من الوثائق الآتية:

- طلب كتابي لمنح ترخيص مسبق قبل تنفيذ التغيير ، مؤرخ بحمل توقيع الصيدلي المسؤول وخاتمه؛
- استمارة التصريح بالعناصر التي تتسبب في تغيير عناصر الاذن بالعرض في السوق أو من شأنها أن تتسبب في ذلك، الذي يحدد نمودجه في ملحق 3 لهذا القرار؛
- نسخة من الاذن بالعرض في السوق؛
- جدول لمقارنة الأوضاع الحالية والمقترحة؛
- الوثائق المثبتة للتغيير؛
- فروع الملف التقني الموحد المتعلقة بالتغييرات؛
- دراسة التكافؤ الحيوي بالنسبة للتغييرات الكبيرة التي تتطلب ذلك وفقا لتوجيهات المنظمة العالمية للصحة الجاري بها العمل.

17 ، 1893 ،

المادة 7: يتم تقييم كل ملف طلب التغيير المرافق بالتصريح المشار إليه في المادة 6 أعلاه وفقا لتوجيهات المنظمة العالمية للصحة الجاري بها العمل والمتعلقة بالخصائص الخاصة بأصناف التغييرات لعناصر الاذن بعرض الادوية المعدة للاستعمال البشري في السوق.

المادة 8: ينشر هذا القرار في الجريدة الرسمية ويدخل حيز التنفيذ في...

وحرر بالرباط في.....

وزير الصحة

وزير الصحة

الحسين الوردي

ملحق 1

تصنيف التغييرات

A. MODIFICATIONS ADMINISTRATIVESY 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

ملحق 2

مواصفات الملف المرافق للتصريح بالعناصر التي تتسبب في تغيير عناصر الاذن بالعرض في السوق أو من شأنها أن تتسبب في ذلك

1. يجب إيداع 5 نسخ من رسالة طلب التغيير بعناصر الاذن بالعرض في السوق وواحدة أصلية.
2. يجب أن يشمل مغلف بلاستيكي أبيض:
 - نسخ من رسالة طلب التغيير
 - استمارة الإيداع
 - الاستمارة المرفقة
 - قرص مدمج يضم ملف التغيير
3. يجب أن تحدد بوضوح أقسام وحدة لملف التقني الموحد المعنية بالتغييرات مع احترام ترتيب الفصول لكل قسم وذلك بالنسبة للنسخة المكتوبة والنسخة الإلكترونية.
4. يجب أن يشمل مغلف بلاستيكي على كل وثيقة مكونة للوحدة 1 للملف التقني الموحد وعلى الوثائق المرافقة للوحدة 1 والمتعلقة بالتغيير أو التغييرات مقدمة في جيوب بلاستيكية. تقدم كل وثيقة للوحدة 1 ذات حجم كبير في مصنف أو متصلة بواسطة دوامة.
5. يجب تقديم في مغلف "أرابا" كل مناقسام الوحدة 1 و الوثائق المرافقة لها المتعلقة بالتغيير أو التغييرات و أقسام الوحدة 2 المتعلقة بالتغييرات مع النسخة الإلكترونية. يجب تجميع هذه المغلفات في نفس سجل الأرشيف.
6. يجب تقديم الأقسام المعنية بالتغييرات للوحدة 2 و الوحدة 3 للملف التقني الموحد، في سجل الأرشيف، مصنفة أو متصلة بواسطة دوامة أو ملصقة عن طريق الحرارة.
7. تهم المواصفات:
 - قياس سجلات الأرشيف قياس سجلات الأرشيف: 8/34/28 سم أو 30 / 37 / 12 سم أو 29 / 40 / 16 سم .

الملصقات:

- Comics sans MS واعتمادا على النموذج محدد أدناه.
- يتم تحديد ألوان الملصقات اعتمادا على نموذج محدد أدناه.
- يجب وضع ملصقات سجلات الأرشيف على الوجه وعلى الجانب:
ملصق الوجه: ورقة A4 عنوان (الكتابة حجم 20) والنص (حجم الكتابة 16)
ملصقة الجانب: نفس خصائص ملصق الوجه.

تحتفظ إدارة بالحق في طلب نسخ إضافية إذا لزم الأمر.

ملحق 3

نموذج التصريح بالعناصر التي تتسبب في تغيير عناصر الاذن بالعرض في السوق أو من شأنها أن تتسبب في ذلك

1- تعريف المستحضر الصيدلي:

- الاسم :
- الجرعة :
- الشكل الصيدلي:.....
- بالنسبة للدواء على شكل قرص يجب تحديد: قرص مغلف، قرص قابل للتقسيم...
التقديم أو التقديمات :.....
- المادة أو المواد الفعالة (بما في ذلك شكل الملح):.....
- القسم العلاجي (بما في ذلك الرمز ATC):.....

2- المؤسسة الصناعية الصيدلانية الاذن بالعرض في السوق

- اسم المؤسسة الصيدلانية:.....
- اسم الصيدلي المسؤول:.....

3- نوع التغيير

- تغييرات طفيفة | يجب إشعار الإدارة بها.
تتم هذه التغييرات
- تغييرات مهمة | خاضعة للترخيص مسبق من قبل الادارة.
تتم هذه التغييرات
- تغييرات تتطلب ترخيص من لدن الإدارة. AA.
تتم هذه التغييرات

4- نوع الدواء

دواء كيميائي مرجعي

دواء بيولوجي مرجعي

دواء جنيس:

في حالة ما كان التغيير يتطلب دراسة التكافؤ الحيوي

اسم الدواء المرجعي المستعمل لاثبات التكافؤ الحيوي
(التسمية المتعارف عليها عالميا بما في ذلك شكل الاملاح)

-الاسم:

-الجرعة:

-الشكل والتقديم:

الدواء المناعي : مع بيان إذا كان : مستأرج أو لقاح

دواء العلاج المثلي

دواء صيدلي مشع

مشتقات الدم الثابتة

محضرات مستخلصة من النباتات الطبية

المركبات المستعملة في تطهير الدم

أنواع أخرى (وجب تحديدها)

5. وضعية الدواء (قبل التغيير)

تصنيع محلي

استيراد مستحضر جاهز

استيراد مستحضر وسيط

استيراد مستحضر سائب

المناولة (تحديد المراحل موضوع المناولة)

بالمغرب بالخارج

6. اسم و عنوان صاحب الإذن بالعرض في السوق في البلد الأصلي في حالة دواء تحت رخصة استغلال (قبل التغيير)

7. اسم و عنوان مصنع أو مصنعي المادة أو المواد الفاعلة (قبل التغيير)

8. مواقع التصنيع و المراقبة و التوضيب و تحرير حصص المستحضر الجاهز (قبل التغيير)

9. لائحة البلدان المسوق بها الدواء في حالة الأدوية المستوردة

10. ملخص المنفعة العلاجية (في حالة تغيير في دواعي الاستعمال)

توقيع الصيدلي المسؤول

التاريخ