



Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé

Département 'Vigilance'.

VOTRE LETTRE DU

VOS RÉF.

NOS RÉF. *AFMPS/1044*

DATE **03.05.2007**

ANNEXE(S)

CONTACT Ph.Suzanne Massonnet

TÉL. 02 524 83 71

FAX 02 524 80 01

E-MAIL Suzanne.Massonnet@health.fgov.be

Circulaire n°. 490

- aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain
- aux responsables en matière de pharmacovigilance (médicaments à usage humain)

OBJET L'entrée en vigueur de la nouvelle législation pharmaceutique: importants changements en ce qui concerne la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain.

1. Renouvellement d'une autorisation nationale de mise sur le marché
2. Rapports périodiques de sécurité de médicaments enregistrés par la procédure nationale, MRP, DCP et centralisée

Chère Madame,

Cher Monsieur,

La présente circulaire concerne l'entrée en vigueur de la nouvelle législation pharmaceutique, notamment la loi du 1er mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique et l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

Le but de cette circulaire est d'expliquer les changements les plus importants sur le plan de la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et de donner un aperçu des exigences par rapport au renouvellement d'autorisations nationales de mise sur le marché ou d'enregistrements nationaux, aux rapports périodiques de sécurité et de rappeler celles relatives à l'agrément d'un responsable en matière de pharmacovigilance.

Ces dispositions sont d'application depuis le 1^{er} janvier 2007, date d'entrée en vigueur de l'arrêté d'exécution cité ci-dessus.

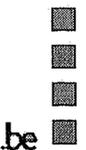
Cette circulaire remplace les circulaires n° 387 et 418 et la circulaire de septembre 1996.

La notification d'effets indésirables graves est détaillée dans la circulaire n° 460.

La circulaire n°476 concernant la soumission électronique des PSURs et ASRs reste en vigueur.

1. Renouvellement d'une autorisation NATIONALE de mise sur le marché ou d'un enregistrement NATIONAL d'un médicament à usage humain

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Eurostation II
Place Victor Horta 40/40
1060 Bruxelles
www.afmps.be



Cadre légal

Selon les dispositions de l'article 6 § 1ter de la loi sur les médicaments, une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou un enregistrement est valable pendant cinq ans.

La validité de l'AMM ou de l'enregistrement peut être prolongée après ces cinq ans, à la demande du titulaire de l'autorisation ou de l'enregistrement. Après cette prolongation, l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement est valable pour une période illimitée, à moins que pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, il soit décidé de prolonger encore pour cinq ans l'AMM ou l'enregistrement.

L'article 37 de l'arrêté royal du 14/12/06 stipule que la demande de renouvellement de l'AMM ou de l'enregistrement doit être introduite au moins¹ six mois² avant l'expiration de sa validité. A défaut, l'AMM ou l'enregistrement est radié(e) conformément aux dispositions de l'article 8bis de la loi sur les médicaments.

Tant que le Ministre ne s'est pas prononcé sur le renouvellement de l'AMM ou de l'enregistrement, celui-ci reste valable, sans préjudice des articles 7, 8 et 8bis de la loi sur les médicaments.

Dans quel cas une demande de renouvellement doit-elle / ne doit-elle pas être introduite à compter du 1.1.2007 ?

<p>Cas dans lesquels une demande de renouvellement doit être introduite</p>	<p>médicaments pour lesquels</p> <ul style="list-style-type: none"> - une demande de renouvellement n'a pas encore été introduite (premier renouvellement) - un second renouvellement est demandé pour des raisons de pharmacovigilance.
------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹ La demande peut aussi être introduite plus tôt, entre autres pour mieux faire concorder l'introduction du renouvellement avec le cycle normal de soumission des PSUR's, pour introduire simultanément un même renouvellement pour les différentes formes pharmaceutiques ou dosages d'une même spécialité, etc.

² Conformément à l'article 265 de l'arrêté royal du 14/12/06 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, il y a une période transitoire de 6 mois après l'entrée en vigueur de l'arrêté cité plus haut, pendant laquelle la demande de renouvellement peut être introduite au moins trois mois avant l'expiration de la validité de l'autorisation.

<p>Cas dans lesquels une demande de renouvellement ne doit plus être introduite</p>	<p>- médicaments pour lesquels la ou les demande(s) de renouvellement a (ont) été introduite(s) dans le passé conformément à la législation en vigueur à l'époque et pour lesquels au moins un renouvellement a été octroyé.</p> <p>La validité de l'AMM (durée de validité illimitée) sera modifiée à l'occasion de la clôture d'une variation engendrant une modification au niveau de l'AMM.</p>
	<p>- médicaments pour lesquels un renouvellement est encore en cours de traitement.</p> <p>La validité de l'AMM (durée de validité illimitée) sera modifiée à l'occasion de la clôture de la demande de renouvellement quinquennal introduite</p>

Pour les demandes introduites depuis le 1.1.2007 pour lesquelles un renouvellement n'était pas nécessaire, il sera procédé à une remise en provision des redevances perçues.

Composition du dossier

Conformément à l'article 37 de l'arrêté royal précité, une version consolidée du dossier, incluant toutes les modifications introduites depuis l'octroi de l'AMM, doit être jointe à la demande³.

Ce dossier se compose des documents mentionnés dans le formulaire de demande de renouvellement (voir annexe).

La plus récente version du formulaire de demande est disponible sur le site web de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Un formulaire doit être rempli par AMM / enregistrement.

³ Cette demande doit être adressée à l'AFMPS, département Vigilance.



Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé

Le dossier doit être établi selon le format CTD et doit être introduit électroniquement, tenant compte des eSubmission Guidelines (voir site web de l'AFMPS).

En ce qui concerne les exigences GMP pour les substances actives, il est prévu une période de transition de cinq ans pour se conformer à ces exigences GMP (A.R. du 14/12/06, article 270) pour les médicaments qui étaient sur le marché avant le 1^{er} janvier 2007, ou pour lesquels une demande d'AMM / d'enregistrement avait été introduite avant cette date.

Le résumé des caractéristiques du produit doit comporter au moins les informations relatives à la sécurité reprises dans le document 'Company Core Safety Information'. Toute divergence entre les deux documents doit être justifiée.⁴

Des changements du résumé des caractéristiques du produit et / ou de la notice peuvent être proposés dans le cadre du renouvellement, dans la mesure où ceux-ci ressortent du rapport périodique de sécurité, de nouvelles lignes directrices et autres...

Cela ne dispense cependant pas le titulaire de l'autorisation / de l'enregistrement de son obligation de tenir continuellement à jour l'information du produit par l'introduction de variations, dès que de nouvelles données exigent un changement de l'information du produit (loi sur les médicaments, article 6 § 1^{quater}).

Le rapport périodique de sécurité (PSUR) doit être établi suivant les lignes directrices détaillées, publiées par la Commission Européenne dans la 'Réglementation en matière de médicaments dans l'Union Européenne' (volume 9 - pharmacovigilance).

Le rapport périodique de sécurité doit couvrir la période comprise entre la date d'autorisation / de clôture des données (la 'data lock point' ou DLP) du précédent rapport de sécurité⁵ et la DLP du présent PSUR.

Le rapport périodique de sécurité (et donc le renouvellement) doit être soumis dans les soixante jours après la DLP.

⁴ Dans la lettre d'accompagnement ou dans l'évaluation scientifique par le responsable en matière de pharmacovigilance.

⁵ Les PSURs soumis précédemment ne doivent pas être soumis à nouveau. La date de soumission de ces PSURs doit être mentionnée dans la lettre d'accompagnement. Le rapport sommaire de liaison ('summary bridging report') doit bien couvrir la période entière (donc aussi les PSUR's soumis précédemment).

Si ce délai est dépassé, un 'PSUR addendum report'⁶ peut être utilisé pour couvrir la période manquante. Celui-ci contiendra un résumé des données de sécurité recueillies pendant cette période, mais pas d'analyse de ces données⁷.

La soumission de plusieurs PSUR's indépendants (par exemple PSUR's de six mois ou d'un an) est acceptable, à condition que le titulaire de l'autorisation / l'enregistrement soumette un rapport sommaire de liaison ('summary bridging report' - SBR). Le rapport sommaire de liaison doit avoir le même contenu qu'un PSUR. Le contenu ne doit cependant pas être une répétition de ce qui est déjà repris dans les PSUR's, mais doit se limiter à la mention des données les plus importantes et de vues d'ensemble (entre autres tableaux récapitulatifs) avec référence aux sections pertinentes des PSUR's individuels.

Le 'clinical expert statement' contient une analyse risque-bénéfice du médicament, basée sur les données rassemblées durant la période concernée en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité. Il faut y référer aux nouvelles publications pertinentes, études (pré-)cliniques, etc. qui peuvent modifier l'analyse risque-bénéfice.

L'expert doit formellement indiquer si l'autorisation du médicament peut être prolongée pour une durée illimitée. Les éventuelles recommandations supplémentaires doivent être décrites et justifiées.

En outre, l'expert doit également confirmer l'absence de nouvelles données cliniques disponibles qui peuvent modifier le rapport risque-bénéfice.

Le responsable en matière de pharmacovigilance agréé en Belgique commente le 'clinical expert statement' et ajoute éventuellement des remarques, sur base de nouvelles données de sécurité

⁶ Le 'PSUR addendum report' peut être établi comme un PSUR, ou peut suivre les divisions simplifiées suivantes:

- introduction (but; changement par rapport au plus récent PSUR)
- des changements à la 'Company Core Safety Information' (par rapport à la CCSI dans le dernier PSUR) doivent être discutés, et une copie du CCSI amendé doit être ajoutée.
- mesures importantes de sécurité prises par d'autres autorités compétentes (mondialement).
- énumérations ('line listings') et / ou tableaux récapitulatifs ('summary tabulations')
- conclusions (vue d'ensemble sommaire des nouvelles données et impact sur le profil de sécurité "connu")

Des énumérations ('line listings') et / ou tableaux récapitulatifs ('summary tabulations') peuvent être employé(e)s à la place du 'PSUR addendum report', accompagné(e)s d'une déclaration sur la survenue ou non de tout risque nouveau ou important pendant cette période, si cette période:

- est inférieure à 3 mois pour un PSUR de six mois / annuel
- est inférieure à 6 mois pour un PSUR se rapportant à une période plus longue qu'un an.

⁷ Une analyse des données du 'PSUR addendum report' doit être ajoutée au 'rapport d'expert clinique'.

spécifiquement d'application en Belgique. La nécessité d'adapter ou non le RCP/ la notice doit également être analysée.

Ces rapports d'expert doivent être signés. Le CV de l'expert doit aussi être ajouté à la demande (module 1.4). L'expert clinique peut éventuellement être la même personne que le responsable en matière de pharmacovigilance agréé en Belgique. Si ce n'est pas le cas, le responsable en matière de pharmacovigilance agréé en Belgique doit alors ajouter une déclaration signée dans laquelle il / elle commente le 'clinical expert statement' et éventuellement ajoute des remarques qui sont spécifiquement d'application en Belgique.

Conformément à la ICH guideline E2C, un PSUR contient aussi une brève analyse risque-bénéfice. Cette analyse peut être considérée comme une annexe du 'clinical expert statement'. Dans le cas d'une analyse plus détaillée, l'expert clinique peut vérifier si le rapport risque-bénéfice a été correctement analysé et approuver / commenter celui-ci dans le 'clinical expert statement'.

Le 'quality expert statement' contient une déclaration selon laquelle la qualité du produit, en ce qui concerne le mode de fabrication et les méthodes de contrôle, a été régulièrement actualisée via une procédure de variation pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques conformément à l'article 6, § 1^{quater} de la loi sur les médicaments et que le produit est en concordance avec les lignes directrices actuelles de qualité du CHMP.

La composition qualitative et quantitative ainsi que les spécifications actuellement approuvées pour le principe actif et le produit fini doivent être mentionnées.

II. Rapports périodiques de sécurité de médicaments enregistrés par la procédure NATIONALE, MRP, DCP ET CENTRALISEE

Cadre légal

Dès qu'un médicament a reçu une autorisation / un enregistrement dans l'Union Européenne, le détenteur de l'autorisation ou de l'enregistrement est légalement obligé de soumettre des rapports de sécurité concernant tous les effets indésirables supposés⁸, même si le médicament n'est pas sur le marché.

Selon les dispositions de l'article 70 de l'arrêté royal du 14/12/06, le cycle de soumission des PSUR's suivant doit être suivi:

⁸ Ces rapports doivent être envoyés au Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain, institué auprès de l'AFMPS (dgg_psurh_dgm@health.fgov.be).

- au moins tous les 6 mois depuis l'autorisation ou l'enregistrement jusqu'à la mise sur le marché dans l'Union Européenne;
- au moins tous les 6 mois au cours des 2 premières années suivant la première mise sur le marché dans l'Union Européenne ;
- les 2 années suivantes, tous les douze mois ;
- ensuite, tous les 3 ans ;
- immédiatement sur demande.

La soumission de PSUR's fait partie des conditions d'une AMM ou d'un enregistrement. Une soumission plus fréquente peut être exigée comme condition de l'autorisation.

Si le demandeur souhaite obtenir un changement du cycle de soumission des PSUR's, une demande motivée du changement du cycle des PSUR's doit être fournie lors de la demande d'AMM ou d'enregistrement, ce qui fait partie des conditions de l'autorisation / l'enregistrement.

Si, après l'autorisation / l'enregistrement, un changement du cycle de soumission des PSUR's est demandé, une variation de type II doit être introduite⁹.

Les dispositions transitoires pour l'application du cycle de soumission de PSUR's modifié sont décrites dans l'article 268 de l'arrêté royal du 14/12/06.

- pour les AMM's ou enregistrements, octroyés avant l'entrée en vigueur de cet arrêté, qui n'ont pas encore fait l'objet d'un renouvellement et pour lesquels aucune dérogation au cycle de soumission des PSUR's n'a été octroyée, les anciens cycles de PSUR's¹⁰ peuvent être maintenus jusqu'au premier renouvellement suivant.
- pour les AMM's ou enregistrements, octroyés avant l'entrée en vigueur de cet arrêté, qui ont déjà fait l'objet d'un renouvellement avant cette date ou qui n'ont pas encore fait l'objet d'un renouvellement avant cette date mais pour lesquels, suite à un changement du cycle de soumission des PSUR's, le premier rapport relatif à la sécurité ne devrait être introduit que lors du renouvellement, un PSUR doit être introduit au plus tard trois ans après l'entrée en vigueur de cet arrêté, le cas échéant dans le cadre de la demande (anticipée¹⁰) du renouvellement quinquennal.

La période couverte par ce PSUR doit être la période totale depuis la DLP du dernier PSUR introduit.

⁹ au service dispatching de l'AFMPS.

¹⁰ Anciens cycles de PSUR's: - tous les six mois pendant les deux premières années après l'enregistrement
- ensuite chaque année jusqu'au premier renouvellement quinquennal.

Composition

Les recommandations citées ci-dessus concernant le rapport périodique de sécurité sont aussi d'application pour les PSUR's qui ne sont pas soumis dans le cadre d'un renouvellement.

Une analyse risque-bénéfice du médicament est toujours reprise dans les rapports périodiques de sécurité ou dans l'évaluation scientifique par le responsable en matière de pharmacovigilance. S'il ressort de celle-ci qu'il est nécessaire de modifier l'information du produit, une demande¹¹ de changement de l'information du produit doit être introduite en même temps. Si cela n'est pas possible, un calendrier doit être présenté pour la soumission. Cela doit être clairement mentionné dans la lettre accompagnant le rapport périodique de sécurité.

Aussi longtemps que le médicament n'est pas commercialisé, quand les dates de commercialisation sont planifiées, il faut toujours mentionner cette information dans la lettre accompagnant le PSUR suivant.

III. Le responsable en matière de pharmacovigilance

Pour rappel :

L'article 67 de l'arrêté royal du 14/12/06 stipule que les titulaires d'autorisation et d'enregistrement doivent avoir de façon permanente et continue à leur disposition une personne responsable en matière de pharmacovigilance. Son nom doit être communiqué par lettre¹², signée par le titulaire d'autorisation et par le responsable en matière de pharmacovigilance.

La personne responsable en matière de pharmacovigilance réside dans la Communauté et doit être inscrite sur une liste dressée et tenue à jour par le Ministre.

Conformément à l'article 68 de l'arrêté royal cité ci-dessus, les documents suivants doivent être fournis à cette fin:

- une lettre où la reconnaissance comme responsable en matière de pharmacovigilance est demandée personnellement, avec mention de l'adresse du domicile.
- une copie du diplôme¹³;

¹¹ au service dispatching de l'AFMPS

¹² au Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain, institué auprès de l'AFMPS.

¹³ Seuls les porteurs du diplôme légal soit de pharmacien ou de master en sciences pharmaceutiques, soit de médecin ou de master en médecine obtenu conformément à la législation sur la collation des grades académiques et au programme des examens universitaires, ou les personnes qui en sont légalement dispensées, peuvent être agréées comme responsables en matière de pharmacovigilance. Les ressortissants d'un autre Etat qui sont titulaires d'un diplôme équivalent et qui satisfont aux exigences visées aux alinéas précédents peuvent également être agréés.

- une attestation détaillée avec la description des tâches accomplies pour justifier d'une expérience dans le domaine de la pharmacovigilance d'au moins un an. L'attestation est délivrée par la personne ou l'établissement auprès desquels cette expérience a été acquise.

La fonction de responsable en matière de pharmacovigilance est incompatible avec celle d'administrateur d'une entreprise pharmaceutique.

Veuillez agréer, chère Madame, cher Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.



Piet VANTHEMSCHE

Administrateur délégué

Références

1. Loi du 1er mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique
2. Arrêté Royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire
3. Guideline on the processing of renewals in the mutual recognition and decentralised procedures [Eudralex, Notice to Applicants, volume 2C]
4. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use [Eudralex, volume 9A]



Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé

**DEMANDE DE RENOUELEMENT D'UNE AUTORISATION NATIONALE DE MISE SUR LE MARCHE /
ENREGISTREMENT NATIONAL D'UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN**

Remarques:

- Un formulaire doit être rempli par autorisation de mise sur le marché (AMM) / enregistrement.
- Prière de remplir le formulaire, en tenant compte des "eSubmission Guidelines" (www.afmps.be).

Nom du médicament: Principe(s) actif(s)/quantité(s): Classification pharmacothérapeutique (Groupe + code ATC): Forme pharmaceutique ¹ : Nature et grandeur du conditionnement ¹ : Voie d'administration ¹ : Numéro de l'autorisation ou de l'enregistrement :	Nom et adresse du détenteur de l'autorisation ou de l'enregistrement: E-mail firme ² : Personne de contact: Numéro de téléphone: Numéro de fax: E-mail:
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Le médicament est-il actuellement sur le marché en Belgique? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Est-il commercialisé dans d'autres états membres? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si oui, dans quels états membres?
<input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> CY <input type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DE <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> EL <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> IS <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> LI <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> PL <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> SE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK <input type="checkbox"/> UK

Date de la première autorisation en Belgique:
Date d'expiration de la présente autorisation en Belgique:

¹ La forme pharmaceutique, le conditionnement et la voie d'administration doivent être conformes aux "Termes standards", publiés par le Conseil de l'Europe (édition en vigueur).

² Adresse E-mail pour la réception de mails automatiques de l'AFMPS, entre autres à la réception d'un dossier électronique, etc.

FABRICANTS AUTORISES

Le fabricant autorisé (ou l'importateur) responsable de la **libération des lots** dans l'EEE, conformément à l'article 12bis, § 1, premier et cinquième alinéa de la loi sur les médicaments et l'article 86 de l'Arrêté Royal relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire (comme figurant dans la notice et, le cas échéant, sur l'étiquetage)

Nom:

Adresse:

Pays:

Téléphone:

Telefax:

E-mail:

Les autres fabricants responsables de la libération des lots peuvent être détaillés dans le champ ci-dessous, dans le même format que celui proposé ci-avant.

Médicaments préparés à partir de sang humain / plasma et vaccins:

Un laboratoire reconnu par le Ministre ou par un autre état membre ou un laboratoire reconnu officiellement pour le contrôle des médicaments, responsable de la libération d'un lot, conformément à l'article 112, l'article 88 et l'article 89 de l'Arrêté Royal relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

Nom:

Adresse:

Pays:

Téléphone:

Telefax:

E-mail:

Les autres fabricants responsables de la libération des lots peuvent être détaillés dans le champ ci-dessous, dans le même format que celui proposé ci-avant.

Site dans l'EEE ou dans les pays qui ont conclu un accord de reconnaissance mutuelle (MRA) ou d'autres accords avec la Communauté Européenne, où les lots sont **contrôlés/analysés** conformément à l'article 86 de l'Arrêté Royal relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, si différent de celui ci-dessus:

Nom:

Adresse:

Pays:

Téléphone:

Telefax:

E-mail:

D'autres sites peuvent encore être décrits dans le champ ci-dessous, dans le même format que celui proposé ci-avant.

Fabricant du **médicament** et site de fabrication (en ce compris les sites de fabrication des diluants et des solvants):

Nom:

Adresse:

Pays:

Téléphone:

Telefax:

E-mail:

Brève description des différentes étapes effectuées par le fabricant du produit fini au cours du processus de fabrication /conditionneur / etc.:

D'autres fabricants peuvent être décrits dans le champ ci-dessous, dans le même format que celui proposé ci-avant.

Fabricant du **principe actif**

Note: tous les sites de fabrication impliqués dans la fabrication de chaque source de principe actif, doivent être mentionnés. Les données au sujet du distributeur ou du fournisseur seulement sont insuffisantes.

Nom:

Adresse:

Pays:

Téléphone: Telefax: E-mail:

D'autres fabricants de principes actifs peuvent encore être décrits dans le champ ci-dessous dans le même format que celui proposé ci-avant.

Firme responsable pour l'**importation**:

Firme responsable pour la **distribution**:

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : PRINCIPE(S) ACTIF(S) ET EXCIPIENT(S)

Une note devrait préciser à quelle quantité la composition fait référence (ex. 1 capsule).

Nom du (des) principe(s) actif(s)*	Quantité	Unité	Référence Analytique
------------------------------------	----------	-------	----------------------

Nom de(s) (l')excipient(s)*	Quantité	Unité	Référence Analytique
-----------------------------	----------	-------	----------------------

*Une seule dénomination doit être indiquée, dans l'ordre de priorité suivant : DCI, Ph. Eur., Pharmacopée nationale, dénomination commune, dénomination scientifique. Le principe actif sera indiqué sous la dénomination DCI recommandée, accompagnée, le cas échéant, de sa forme hydratée ou de son sel.

Les détails d'un éventuel surdosage ne doivent **pas** être inclus dans la formulation mais indiqués après cette dernière :

- principe(s) actif(s)
- excipient(s)

(Si une modification de l'information du produit est proposée (RCP, notice ou étiquetage) afin de tenir compte des problèmes soulevés par l'expert, spécifiez le libellé exact actuel et celui proposé en soulignant

ou en faisant ressortir les termes qui ont été modifiés. Ceci peut aussi être ajouté comme un document séparé dans le module 1.3.1.)

INFORMATION DU PRODUIT ACTUELLE	INFORMATION DU PRODUIT PROPOSEE

DOCUMENTS JOINTS A CETTE DEMANDE	
Module 1:	
<input type="checkbox"/> 1.0	Lettre d'accompagnement. Prière de mentionner dans l'en-tête de la lettre toutes les présentations (formes, dosages, ..), pour lesquelles un renouvellement quinquennal est demandé.
<input type="checkbox"/> 1.1	Table des matières
<input type="checkbox"/> 1.2	Formulaire de demande de renouvellement quinquennal avec les annexes suivantes:
<input type="checkbox"/>	Un aperçu (sous forme de tableau) de toutes les présentations du médicament pour lesquelles un renouvellement quinquennal est demandé.
<input type="checkbox"/>	Formulaire de redevance
	Coordonnées de la personne de contact:
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Le responsable en matière de pharmacovigilance en Belgique, en application de l'article 68 de l'Arrêté Royal relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire (prière de mentionner le numéro de reconnaissance).
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Personne de contact dans l'EEE qui est responsable pour les produits défectueux et pour les rappels
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Le responsable de l'information en Belgique, en application de l'Arrêté Royal du 7 avril 1995 relatif à l'information et à la publicité concernant les médicaments à usage humain (prière de mentionner le numéro de reconnaissance)
<input type="checkbox"/>	Un aperçu de tous les pays de l'EEE où le médicament est commercialisé, avec mention de la présentation et la date de commercialisation
<input type="checkbox"/>	Liste chronologique de toutes les demandes approuvées ou en cours d'examen depuis l'octroi de l'AMM / enregistrement ou depuis le dernier renouvellement: Variations type IA/IB et type II, extension de l'AMM / enregistrement, notifications de l'art 34 § 4, mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité (USR), avec mention du numéro de dossier (si d'application), date de soumission, date d'approbation (si d'application) et brève description de la variation
<input type="checkbox"/>	Liste chronologique de toutes les mesures de 'follow-up' depuis l'octroi de AMM / enregistrement ou du dernier renouvellement soumis, avec mention du but, statut, date de soumission, date à laquelle le problème a été résolu (si d'application)
<input type="checkbox"/>	Aperçu révisé de toutes les mesures de 'follow-up' non clôturées / engagements après attribution de l'autorisation ('post-approval commitment') (si d'application)

<input type="checkbox"/>	Déclaration GMP ou un certificat de bonne pratique de fabrication pour le(s) fabricant(s) (sauf pour les produits fabriqués en Belgique), délivré par l'autorité compétente d'un pays de l'EEE ou d'un pays avec lequel un accord de reconnaissance mutuelle (MRA) a été conclu, ne datant pas de plus de 3 ans. Un renvoi vers la base de données EudraGMP suffira, quand celle-ci sera opérationnelle.
<input type="checkbox"/>	Pour les fabricants qui sont établis dans des pays tiers avec lesquels aucun accord de reconnaissance mutuelle n'a été conclu, une liste des plus récentes inspections GMP effectuées par d'autres autorités compétentes, avec mention de la date, de l'équipe d'inspection et du résultat
<input type="checkbox"/>	Une déclaration ³ par la personne compétente (QP) des fabricants (établis dans l'EEE) qui utilisent le(s) principe(s) actif(s) comme matière première, que le(s) principe(s) actif(s) est (sont) fabriqué(s) suivant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication de matières premières ⁴
<input type="checkbox"/>	Si le fabricant mentionné ci-dessus ne libère pas les lots, une déclaration ³ par la personne compétente (QP) des fabricants qui sont responsables de la libération d'un lot, que le(s) principe(s) actif(s) est (sont) fabriqué(s) conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication de matières premières ³
<input type="checkbox"/> 1.3.1	Nouvelle version du résumé des caractéristiques du produit, de la notice et de l'étiquetage, en cas de modification.
<input type="checkbox"/> 1.3.5	Version actuellement approuvée du résumé des caractéristiques du produit, de la notice et de l'étiquetage (uniquement si commercialisé)
1.4	Information au sujet de l'expert
<input type="checkbox"/> 1.4.1	Qualité (incl. signature + CV)
<input type="checkbox"/> 1.4.3	Clinique (incl. signature + CV)
<input type="checkbox"/> additionnel	Copie de l'attestation d'enregistrement actuelle (AMM)
<input type="checkbox"/> additionnel	Nouvelle attestation d'enregistrement (AMM)
Module 2	
<input type="checkbox"/> 2.3	'Quality expert statement'
<input type="checkbox"/> 2.5	'Clinical expert statement' et / ou évaluation scientifique par le responsable en matière de pharmacovigilance agréé en Belgique
Module 5:	
<input type="checkbox"/> 5.3.6	Rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) et Rapport sommaire de liaison ('Summary Bridging Report') (si d'application)

Par la présente, j'introduis une demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché / enregistrement visée ci-avant. Je déclare que la qualité du produit, pour ce qui est des méthodes de préparation et de contrôle, a été régulièrement actualisée par la procédure de modification afin de tenir

³ Dispositions transitoires: Pour les médicaments qui étaient sur le marché avant le 1.1.2007, ou pour lesquels une demande d'AMM a été introduite avant cette date, une période de cinq ans est donnée pour se conformer à ces exigences.

⁴ Note: Si plus d'une QP est concernée, une seule déclaration par une des QPs est acceptable, à condition que:

- Il ressorte clairement de la déclaration que celle-ci est signée au nom de toutes les QPs concernées.
- Ces rapports doivent être étayés par une conformité technique telle que décrite au chapitre 7 du "GMP Guide" et la QP qui fournit la déclaration est celle qui, dans l'accord, prend la responsabilité spécifique pour l'application des GMP par les fabricants de substance(s) active(s).

compte des progrès scientifiques et techniques, conformément à l'article 6, § 1^{quater} de la loi sur les médicaments. Le produit est conforme aux lignes directrices actuelles de qualité du CHMP. Je confirme qu'aucune modification autre que celles approuvées n'a été apportée aux caractéristiques du produit.

Signataire principal _____

Fonction

Nom en caractères d'imprimerie

Date

Second signataire _____

Fonction

(si d'application)

Nom en caractères d'imprimerie

Date