

Lignes métiers	Tous métiers
Périmètre	Procédure Nationale (PN)
Produits	Médicament

Table des matières

A. Généralités sur la demande	2
1. Recherche de similarité.....	2
2. A propos du médicament	3
B. Recevabilité.....	5
1. Positionnement	5
2. Médicaments orphelins	6
3. Autres considérations réglementaires.....	6
4. Données pharmaceutiques	6
5. Données de prescription	7
6. Acteurs de la chaîne de fabrication.....	8
7. Composition du médicament.....	10
8. Matières animales ou d'origine humaine	11
9. Situation réglementaire du médicament dans l'EEA.....	11
10. Vérification des modules	12
11. Données de pharmacocinétique	14
12. Données QOS / module 3	15
13. Conclusion.....	15
C. Relevé d'avis	17
1. Premier tour d'évaluation	18
2. Deuxième tour d'évaluation.....	20
3. Troisième tour d'évaluation	25

L'ECSR peut être assisté d'un gestionnaire qui pré-remplit les informations en orange, dans ce document.
L'ECSR sera en charge de la vérification de la conformité de ces informations.
Lorsque le dossier n'est pas concerné par une rubrique, ne pas la remplir et préciser NA au début de celle-ci.
Les lignes grisées ne sont pas à remplir, car elles concernent uniquement des procédures européennes.

A. Généralités sur la demande

	Dossier piloté par : [REDACTED] ☒ Dossier à évaluer ☐ Dossier à aligner
Résultats de l'analyse de risques <i>Préciser pour chaque métier le résultat de l'analyse de risque avec une courte justification.</i> <i>Se référer au tableau d'analyse de risque pour compléter cette rubrique G:\DM-EVAL\COORDTR\COMMUN\Multilaterale\0-Atelier analyse de risque\Processus AMM\2020-11-06_Test critères V2.</i> <i>En complément, dès lors que le médicament est en PMF, prévoir une évaluation publicité.</i>	Qualité pharma Chimie Cliquez ici pour entrer du texte. Qualité pharma Bio Cliquez ici pour entrer du texte. Sécurité virale Cliquez ici pour entrer du texte. Non clinique Cliquez ici pour entrer du texte. Pharmacocinétique Cliquez ici pour entrer du texte. Clinique Cliquez ici pour entrer du texte.
Gestionnaire	<NOM, Prénom>

Date de la lettre de demande	28/10/2022
N°STD	AMMNAT-2022-10-0005
Code CIS	6 274 820 7 ; 6 117 546 6
NL	[REDACTED]
APN	APN 10052 E
Future MRP	Oui ☐ Non ☐
MRP France RMS	Numéro de procédure : Cliquez ici pour entrer du texte.
DCP FR RMS	Numéro de procédure : Cliquez ici pour entrer du texte.
CMS	NA

1. RECHERCHE DE SIMILARITE

La similarité est recherchée avec des dossiers (tout ou partie) approuvés ou en cours d'évaluation.
La recherche de dossiers similaires s'effectue par substance active, dans le moteur de recherche windows, au niveau du lien ci-après :
G:\DM-EVAL\PHARMA\GENER\PHARMA_CHIMIE\Recevabilité
Préciser, en cas de réponse oui : le dossier auquel le dossier soumis est/semble identique, son stade d'évaluation et l'évaluateur en charge.
Le cas échéant, évoquer la nécessité d'évaluer les nitrosamines ou ICHQ3D.

Le dossier est-il revendiqué par le laboratoire identique à un autre? ☐ Oui ☐ Non
Engagement du laboratoire sur l'identité stricte des 2 dossiers ? ☐ Oui ☐ Non
Le dossier semble -t-il identique à un autre dossier, sans que le laboratoire ne l'ait pour autant revendiqué ? ☐ Oui ☐ Non

2. A PROPOS DU MEDICAMENT

Dénomination spécialité <i>(application form : administrative data ; nom du médicament/forme pharmaceutique/dosage)</i>	Cholécalficérol ADOH 25 000 ui, film orodispersible Cholécalficérol ADOH 50 000 ui, film orodispersible
Nom, dosage, forme pharmaceutique : <i>Se référer à la section 2.1.1 de l'e-AF ou Annexe 5.19 si applicable</i> <i>Cf. :« Reco ANSM Noms des médicaments »« Aide à la rédaction AMM (cf annexe 1) »</i>	Cholécalficérol ADOH 25 000 ui, film orodispersible Cholécalficérol ADOH 50 000 ui, film orodispersible
Dénomination à évaluer (si nouvelle dénomination de fantaisie, nouveau nom de marque.....) : <i>Se référer au document : Règle programmation déno</i> Date réunion DAJR (le cas échéant): 21 novembre 2022 Avis GT déno (le cas échéant): AVIS du 21 novembre 2022 : DEFAVORABLE à CHOLECALCIFEROL ADOH Le segment « ADO » extrait du terme « ADOH » dans le nom proposé désigne une population particulière en France, les adolescent(e)s. En conséquence et bien qu'il soit constitutif de la raison sociale du demandeur/titulaire, ce terme n'est pas approprié dans le nom d'un médicament en raison d'une part du message promotionnel et trompeur véhiculé à l'égard de la population cible du médicament et d'autre part, du risque d'erreur médicamenteuse qu'il est susceptible d'induire. Cette appellation ne peut donc pas être acceptée au regard des dispositions suivantes, prévues à l'article R. 5121-3 du code de la santé publique : « sans préjudice de l'application de la législation relative aux marques de fabrique, de commerce et de service, le nom de fantaisie est choisi de façon à éviter toute confusion avec d'autres médicaments et ne pas induire en erreur sur la qualité ou les propriétés de la spécialité ».	Cliquez ici pour entrer du texte.
Si MRP/DCP avec dénominations différentes dans les EM : Annexes 5.19 présente : Oui ☐ Non ☒	
Si dénomination de fantaisie : existe-t-elle déjà (mêmes SA et même titulaire ou exploitant) ? : Oui ☐ Non ☒ <i>Vérifier dans Oscar si besoin. Remarque : objection à soulever dès la recev si la déno existe déjà avec SA et/ou titulaire/exploitant différents</i>	

Substance active (DCI) <i>(application form : administrative data ; section Product : copier / coller la substance active mentionnée sous le titre "full name of the active substance(s) (including salt or hydrate, if applicable)")</i>	Cholécalficérol
Type de produit : ☐ Bio ☒ Chimique ☐ Autres (préciser) :	

Nom du demandeur <i>(application form : administrative data ; Applicant)</i>	Adoh B.V.
Annexe 5.3 « Proof of establishment of the applicant in the EEA » : Oui ☒ Non ☐ Si date > 6 mois, demander doc plus récent ☐ <i>Remarque : doit être présent dans l'EEA, le nom et l'adresse figurant dans l'e-AF doivent être identiques à ceux figurant dans l'annexe 5.3</i>	
Futur Titulaire (si différent du demandeur) (§2.4.1 de l'e-AF) <i>Remarque : il doit être présent dans l'EEA ; le nom et l'adresse figurant dans l'e-AF doivent être identiques à ceux figurant dans l'annexe 5.3</i>	Adoh B.V. Godfried Bomanstraat 31, Nijmegen, 6543 JA, Netherlands +31 24 303 08 06 office@adoh.nl
Annexe 5.3 « Proof of establishment in the EEA » : ☒ Oui ☐ Non ☐ Si date > 6 mois, demander doc plus récent ☒	
Contact labo pendant la procédure (§2.4.2 de l'e-AF)	IBSA Pharma S.A.S. ZI Les trois Moulins Parc de Sophia Antipolis, 280 rue de Goa, Antibes, 06600, France +33 (0)4 92 91 15 60 contact-affreg.fr@ibsagroup.com - Dada Consultancy B.V.

 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	Rapport	AMM NOUVELLES DEMANDES Rapport d'instruction d'une nouvelle demande d'AMM Nationale Pour les bases légales 8(3), 10a, 10b, 16a, 14
---	----------------	--

		Godfried Bomansstraat 31, Nijmegen, 6543 JA, Netherlands +31 24 373 0309 mirandavanbodegom@dada.nl
Annexe 5.4 « Letter of authorisation for communication on behalf of the applicant/MAH » : ☒ Oui ☐ Non		
<i>Remarque : should be consistent throughout the application form (on the declaration and signature page and in section 2.4.2) and in Annex 5.4. Il est recommandé que ce contact soit situé dans l'EEA / EFTA (this is not a validation issue, contact UK acceptable post Brexit).</i>		
The «Declaration and signature page» is signed by the person authorised for communication, on behalf of the Applicant : ☒ Oui ☐ Non		
Contact labo après autorisation si différent du 2.4.2 (§2.4.3 de l'e-AF)		NA
Annexe 5.4 « Letter of authorisation for communication on behalf of the applicant/MAH » : Oui ☐ Non ☐		

Date de la lettre de demande	28/10/2022
Type d'application (base légale) (application form : voir la section § 1.4)	10a

B. Recevabilité

Quittance : ☐ Un problème de quittance est identifié.

Commentaires

Remarque : Avant de notifier la Non Recevabilité (NR), vérifier avec DMFR si ce pb de quittance n'a pas été réglé. S'aider de la notice par base légale, pour identifier un problème de quittance : G:\DM-DA\COMMUN\VARAMM1. Staff recevabilité\1. Doctrines\1. REDEVANCE

1. POSITIONNEMENT

§1.3 de l'e-AF EXTENSION DE GAMME

☒ Non	
☐ Oui : ☐ qualitative change in declared active substance <u>not defined as new active substance</u> ☐ change of bioavailability ☐ change of pharmacokinetics ☐ change or addition of a new strength / potency ☐ change or addition of a new pharmaceutical form ☐ change or addition of a new route of administration	
Nom et NL du médicament déjà autorisé :	Cliquez ici pour entrer du texte.
Quelle est la base légale du médicament autorisé ? : ☐ 8(3) ☐ 10a ☐ 10b ☐ 10c ☐ 10 (10.1, 10.3 ou 10.4) <i>Remarque : si extension de gamme, la base légale figurant en 1.4 devra être identique à celle du médicament originel de la gamme.</i>	
La demande est en accord avec les recommandations du CMDh : Oui ☐ Non ☐ http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_069_1999_Rev05_12_2017_clean.pdf <i>Extension gamme - Définition et présentation de quelques «points sensibles» - présentation ECQP mai 2018</i>	
La demande d'AMM est-elle en accord avec le « Guideline on the Categorisation of Extension Applications (EA) versus Variation Applications (V) » ? : Oui ☐ Non ☐ NA ☐ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/v2c_ea_v_10_2003_en.pdf <i>Remarque : si injectable, vérifier si total use ou partial use</i>	
Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.	

§1.4 de l'e-AF BASE LEGALE *Supprimer les tableaux des bases légales, ne correspondant pas au tableau soumis.*

☐ Art 8(3) Application
☐ Claim for new Active Substance ☐ Known Active Substance <i>(cf § 2.1.2 de l'e-AF)</i> Si New Active Substance : Annexe 5.23 « justification du statut de nouvelle SA dans l'UE » : Oui ☐ Non ☐
☒ Art 10a Well-established use application
Module 1.5.1 versé : Oui ☒ Non ☐ Trop succinct ☐ ☐ Claim for new Active Substance ☒ Known Active Substance <i>(cf §2.1.2 de l'e-AF)</i> Si New Active Substance : Annexe 5.23 « justification du statut de nouvelle SA dans l'UE » : Oui ☐ Non ☐ Les modules 4 et 5 ne contiennent pas d'études cliniques ☒ Si études cliniques, celles-ci sont qualifiées de : ☐ Non pivotales ☐ Pivotaux ☐ A faire clarifier <i>Remarque : if well-known substances are used for entirely new therapeutic indications, it is not possible to solely refer to a WEU.</i>
☐ Art 10b Fixed combination application <i>Données précliniques et cliniques complètes concernant cette nouvelle association</i>
The individual active substances are authorised as monocomponents in the EEA (ces spécialités « monocomposant » ne sont plus sous « data protection », sauf autorisation du titulaire de la spécialité protégée) : Oui ☐ Non ☐
☐ Art 16a Traditional use registration for herbal medicinal product
☐ Art 14 Médicament homéopathique (simplified registration procedure)

Le positionnement est-il acceptable ?

Oui ☒

Non ☐

Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.

Si le laboratoire se positionne sur une base légale, qui n'était pas celle initialement proposée, expliciter les raisons de la réorientation vers cette nouvelle base légale. Insérer, le cas échéant, un lien vers les échanges éventuels ayant conduit à retenir cette base légale.

2. MEDICAMENTS ORPHELINS

§ Information relating to orphan market exclusivity <i>(se référer au §1.2 Application Form) ; Remarque : le § doit être renseigné quelle que soit la demande</i> http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/_procedural_guidance/01_General_Info/CMDh_063_2003_Rev03_2016_10_clean.pdf
§ 1.2.1 de l'e-AF "Orphan" designation pending or granted for this MP ? Si YES: ☐ Passer par la procédure centralisée
§ 1.2.2 de l'e-AF : Has any MP been designated as an Orphan MP for a condition relating to the indication ? YES ☐ NO ☒ Non renseigné ☐
Si NO : Vérifier qu'il n'existe pas dans les indications revendiquées un médicament orphelin (MO) autorisé <i>Cette recherche s'effectue en vérifiant les informations disponibles sur le site de CE et de l'EMA : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a ; site EMA</i>
MO autorisé dans 1 des indications revendiquées : Non ☒ Oui ☐
Si "YES" et "If the designated Orphan MP has been granted a MA in the EU" : Is the MP considered as "similar" to the authorised orphan MP ? If ticked NO : Module 1.7.1* versé : Oui ☐ Non ☐ If ticked YES : Module 1.7.1* ET Module 1.7.2 versés : Oui ☐ Non ☐ Préciser alors la justification dérogation mentionnée en module 1.7.2 : Cliquez ici pour entrer du texte. <i>*Mod. 1.7.1 = critical report addressing the possible similarity with all the authorised orphan medicinal product(s)</i>
Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.

3. AUTRES CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES

En lien avec la Directive 2001/83/EC ou le règlement (EC) N° 726/2004 (cf §1.5 Application Form)

Si § 1.5.2 « Exceptional Circumstances » coché : Module 1.5.4 versé : Oui ☐ Non ☐
Si § 1.5.4 ou § 1.5.5 ou § 1.5.6 cochés : Module 1.5.3 versé : Oui ☐ Non ☐

En lien avec les exigences de la réglementation pédiatrique (cf §1.6 Application Form)

Cas des bases légales Art 10a) et Art 16a § 1.6.1, 1.6.2 et 1.6.3 de l'e-AF not applicable ☒
Si demande présentée au titre de l'Art 30 (PUMA) (c-à-d §1.6.4 coché) : Module 1.10 (PIP decision) : Oui ☐ Non ☐
Si vérification conformité du PIP (c-à-d §1.6.5 « yes ») : Module 1.10 (PDCO compliance report) : Oui ☐ Non ☐
Cas des bases légales Art 8(3), Art 10b § 1.6.1 à 1.6.5 de l'e-AF remplis : Oui ☐ Non ☐
Si Article 7 applicable (c-à-d §1.6.1 « No ») § 1.6.3 rempli : Oui ☐ Non ☐ Module 1.10 (PIP decision or Product-Specific Waiver decision): Oui ☐ Non ☐
Si Article 8 applicable (c-à-d §1.6.1 « Yes » + yes pour SPC ou patent et §1.6.2 « Yes »): § 1.6.3 rempli : Oui ☐ Non ☐ Module 1.10 (PIP decision or Product-Specific Waiver decision): Oui ☐ Non ☐
Si demande présentée au titre de l'Art 30 (PUMA) (c-à-d §1.6.4 coché) : Module 1.10 (PIP decision) : Oui ☐ Non ☐
Si vérification conformité du PIP (c-à-d §1.6.5 « yes ») : Module 1.10 (PDCO compliance report) : Oui ☐ Non ☐
Commentaires :

4. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Classe ATC (voir section 2.1.3 de l'Application form)	A11CC05 Renseigner la classe ATC ici. Si elle n'est pas renseignée dans l'application form, le mentionner ici également.
Données de la section 2.2 de l'Application form Les données en section 2.2 doivent être en accord avec celles du RCP et du QOS	
Nature et contenance du réceptient : The packaging material is a PET/Foil Extrusion laminate sachet, pack size of 2 and 4.	

2.3.P.1 DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT

Orodispersible films are solid dosage forms which dissolve and/or disintegrate rapidly, usually within 1 minute, in the oral cavity without drinking or chewing.

The administration form is prepared by the dispersion of the film ingredients in a suitable solvent; the obtained mixture is spread on a release liner and dried in an oven.

The strength is determined by the area of the film.

Vitamin D3 used as active substance is a crystalline powder containing 40 000 000 IU

Vitamin D3 per gram, compliant with Cholecalciferol monograph of European Pharmacopoeia, current edition.

Orodispersible films containing Vitamin D3 have been designed in two different dosage strengths as reported in the Table below:

Table 2.3.P-1 Vitamin D3 dosage strengths

Amount of Vitamin D3 / orodispersible film (IU)	Amount of Vitamin D3 / orodispersible film (mg)	Area film (cm ²)	Dimension of film (mm)
25000 IU	0.625 mg	4.5	30 x 15
50000 IU	1.25 mg	9	30 x 30

25.000IU Vitamin D3 orodispersible films are rectangular, flexible, light orange film (15 mm x 30 mm) and 50.000 IU: Vitamin D3 orodispersible films are square, flexible, light orange film (30 mm x 30 mm).

Si informations dans RCP et Application form insuffisamment détaillées, noter également la description figurant dans le QOS

Si présence d'élastomère : Celui-ci est-il : synthétique ☐ naturel ☐

Attention, le caoutchouc naturel est susceptible de contenir des résidus de latex, celui-ci devra être mentionné en EEN dans les annexes de l'AMM

Dans le cas de dispositif d'administration joint (ex : seringue pour administration orale, cuillère mesure...) :

Présence autocertification ± marquage CE dans le dossier (cf module 2.3.R ou 3.2.P.7)? Oui ☐ Non ☐

(cf Présentation dispositifs médicaux MGaffiero 13062017)

Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.

☒ **Demande d'échantillons** (notamment pour les cp sécables, dispositifs doseurs, collyres en récipient unidose.....)

NB : Liste Substances actives et conditionnement trimestriel

Si Combipack

La demande est-elle acceptable ? Oui ☐ Non ☐

Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.

Durée et précaution de conservation avant ouverture
(paragraphes 2.2.3.2 et 2.2.3.5 de l'application form)

24 mois

Durée et précaution de conservation après 1^{ère} ouverture
(paragraphes 2.2.3.3 et 2.2.3.6 de l'application form)

NA

Durée et précaution de conservation après reconstitution/dilution
(paragraphes 2.2.3.4 de l'application form)

NA

Compatibilités revendiquées (cas des injectables) : (se référer aux § 6.3 et § 6.6 (± § 4.2) du RCP) : Cliquez ici pour entrer du texte.

Si ces données ne sont pas en accord avec les sections 2.3.P.2/3.2.P.2 et/ou 2.3.P.8/3.2.P.8, copier dans la partie « Données extraites du QOS/Module3 les données de compatibilité revendiquées dans le dossier pharma.

5. DONNEES DE PRESCRIPTION

Indication (s) revendiquée(s)

(copier/coller de la partie 4.1 du RCP d'AMM soumis)

Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans.

Voie d'administration

(voir section 2.2.2 de l'Application form) Si voie intrathécale : point d'attention lors de l'évaluation (pas de conservateur / antioxydant, volume compris entre 1 à 10 mL et pH compris entre 4 et 8...)

Voie orale

Legal status (classification dispensation du médicament) (cf. : §2.3 de l'Application Form) ☒ PMO ☐ PMF

RESUS (vérification arrêté substances vénéneuses / arrêté d'exonération)

G:\DM-DAJR\REG\COMMUNICR des Réunions d'informations réglementaires\Réunion du 27 mars 2017\Réunion informations réglementaires 27-03-2017-SV.doc

Si substance vénéneuse cf RESUS

Existe-t-il un arrêté d'exonération ? ☒ Oui ☐ Non

Si PMF http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct(offset)/0	☐ Demande d'accès direct
Si les présentations revendiquées sont incompatibles avec le statut demandé, le signaler dès la recevabilité	
Commentaires Liste II	
Sollicitation DAJR pour les CPD : Oui ☐ Non ☒	

6. ACTEURS DE LA CHAÎNE DE FABRICATION

FABRICANT(S) DU PRODUIT FINI		
EudraGMP : http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/logonGeneralPublic.do TigreWeb : http://newintranet.ansm-intra.fr/Applis/iTigre/v2/index.html EMA-MRA : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001843.jsp#chapter6 AIDE ANALYSE AO_BPF_ARM_V6_décembre 2019		
	Noms et adresses (§ 2.5.1/2.5.2 Application Form) (sites de production) <i>(including manufacturing sites of any solvent presented in a separate container but forming part of the medicinal product)</i> <i>Remarque : ne pas mentionner dans ce tableau les adresses administratives</i>	Autorisations / BPF (annexes 5.6/5.9) (en FR ou EN) <i>Remarque : les AO versées doivent couvrir les opérations pharma revendiquées dans l'e-AF</i> <i>Attention à la méthode de stérilisation et aux volumes des conditionnements primaires pour les injectables</i>
Responsable(s) de la libération des lots § 2.5.1 de l'e-AF <i>Remarque : doit être situé dans l'EEA</i> <i>Attention : si fab PF dans pays hors EEA, l'AO versée doit mentionner l'activité « batch certification » dans la partie 2 de l'annexe 1.</i>	IBSA FARMACEUTICI ITALIA SRL STRADA STATALE 11 PADANA SUPERIORE KM 160 20051 CASSINA DE' PECCHI (MI) ITALIE	Annexe 5.6* OK : oui ☒ non ☐ Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.
Site de contrôle § 2.5.1.2 de l'e-AF <i>Remarque : doit être situé dans l'EEA ou un EM avec ARM</i>		Annexe 5.6* OK : oui ☒ non ☐ Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.
Fabrication § 2.5.2 de l'e-AF <i>Remarque : si situé dans un pays tiers, le certificat BPF doit émaner d'une inspection d'un EM de l'EEA ou d'un Etat avec ARM et dater de moins de 3 ans (Attention à l'application territoriale des ARM)</i> <i>Attention : For sterile medicinal products, primary packaging is considered a part of the finished product manufacturing</i>		Annexe 5.6* OK : oui ☒ non ☐ Annexe 5.9** (BPF) OK : oui ☒ non ☐ Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.
	Cliquez ici pour entrer du texte.	Annexe 5.6* OK : oui ☐ non ☐ Annexe 5.9** (BPF) OK : oui ☐ non ☐ Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.
Conditionnement primaire § 2.5.2 de l'e-AF		Annexe 5.6* OK : oui ☒ non ☐ Annexe 5.9** (BPF) OK : oui ☒ non ☐ Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.
Conditionnement secondaire § 2.5.2 de l'e-AF		Annexe 5.6* OK : oui ☒ non ☐ Annexe 5.9** (BPF) OK : oui ☒ non ☐ Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.
Stockage § 2.5.2 de l'e-AF	Cliquez ici pour entrer du texte.	Annexe 5.6* OK : oui ☐ non ☐ Annexe 5.9** (BPF) OK : oui ☐ non ☐

Attention : si fab PF dans pays hors EEA, l'AO versée doit mentionner l'activité «Site of physical importation» dans la partie 2 de l'annexe 1, section 2.3.1		Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.
Exploitant §2.4.1/2.4.3 de l'e-AF ou lettre demande	IBSA PHARMA SAS PARC DE SOPHIA ANTIPOLIS LES 3 MOULINS, 280 RUE DE GOA ANTIBES 06600 FRANCE	Annexe 5.6* OK : oui ☒ non ☐ Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.
Sites de fabrication en accord avec la section 2.3.P.3 (ou 3.2.P.3) : Oui ☐ Non ☐ Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.		

* : ou EudraGMP Marketing Authorisation reference

** : ou EudraGMP Certificate reference number

Si présence excipient stérile (cas mélange aseptique SA stérile + excipient stérile) :

- Y-a-t-il un certificat BPF ou à défaut une déclaration QP attestant que l'équivalent des exigences de la partie I des BPF est appliqué pour la stérilisation de l'excipient ? Cliquez ici pour entrer du texte. *Ceci sera discuté lors de l'évaluation, toutefois, le certificat BPF n'est pas exigible*
- Par ailleurs, se renseigner auprès de l'inspection si le site a déjà fait l'objet d'une inspection par la France. Cliquez ici pour entrer du texte.

FABRICANT(S) DU OU DES SUBSTANCES ACTIVES (y compris intermédiaires de synthèse) (Nom et adresse)
(§ 2.5.3 Application Form)

EudraGMP : <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/logonGeneralPublic.do>

Base CEP : <https://extranet.edqm.eu/publications/recherches CEP.shtml> <https://www.edqm.eu/certification/authorities/index.php>

Base ASMF : <http://newintranet.ansm-intra.fr/Applis/iDmf/prod/index.php>

Noms des Substances actives	Noms et adresses des producteurs (site de production) Ne pas mentionner les adresses administratives	CEP / ASMF / autres informations
Cholécalciférol		☐ Ni CEP ni ASMF ☒ CEP N° R1-CEP 2009-050-Rev 02 Annexe 5.10 Copie CEP : oui ☒ non ☐ Box CEP correctement remplie : oui ☒ non ☐ Si Annexes dans CEP, sont-elles jointes ? : oui ☒ non ☐ Décl. mat d'origine humaine/animale : oui ☒ Retest periode dans le CEP : Valid » site EDQM : oui ☒ non ☐ ☐ Existe version plus récente ☒ Autres problèmes [REDACTED] ☐ le CEP concerne un API mix. <i>Attention les excipients composant la SA devront alors figurer en § 6.1 du RCP et en §2 RCP si antioxydants/conservateurs ou si EEN</i> ☐ ASMF N° Cliquez ici pour entrer du texte. N° EU/ASMF (si WS) : Cliquez ici pour entrer du texte. Annexe 5.10 Lettre d'accès conforme : oui ☐ non ☐ Date submission : Cliquez ici pour entrer du texte. Date last update : Cliquez ici pour entrer du texte. Numéros de version AP/RP : Cliquez ici pour entrer du texte. ☐ numéro ASMF non renseigné ☐ dates non renseignées ☐ ASMF ou Actu ASMF non reçu ☐ ASMF ou dernière actu non recevable ☐ Version différente de celle figurant dans base ASMF ☐ La lettre d'accès ne mentionne pas le numéro ASMF ☐ Autres problèmes : Annexe 5.11 oui ☒ non ☐

		- Vérification «Non compliance statement» sur EudraGMP : un NCS est signalé : oui ☐ non ☐ <i>(à vérifier sauf si SA avec CEP) si NCS, le signaler au moment de l'évaluation) / ce n'est pas un point de recevabilité</i> - Si SA stérile : présence d'un certificat BPF : oui ☐ non ☐
Si la SA est un API-Mix Quality Working Party questions and answers on API mix La demande est-elle acceptable ? Oui ☐ Non ☐ Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.		
Sites de production en accord avec la section 2.3.S (ou 3.2.S) et les CEPs le cas échéant : Oui ☒ Non ☐ <i>Remarque : Attention, tous les sites de production des intermédiaires de synthèse doivent également figurer dans l'e-AF</i> Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.		

Annexe 5.8 « Flow chart » versé et en accord avec les données de l'e-AF, du module 3 et des CEPs Oui ☒ Non ☐ Incomplet ☐ Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte. <i>Si nécessaire, insérer le flow chart pour information</i>
--

Annexe 5.22 «QP declaration» <i>(Engagement de chacun des responsables de la libération des lots et des fabricants PF situés dans l'EEA pour le respect des BPF pour chacun des producteurs de SA et d'intermédiaires)</i> Toutes les QP déclarations ont été versées et sont valides : Oui ☒ Non ☐ Non valides ☐ Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.

7. COMPOSITION DU MÉDICAMENT

§ 2.6.1 Qualitative and quantitative composition in terms of active substances and excipients	Name of Excipient	Quantity / Unit	Reference / Monograph Standard
	OLIVE OIL, REFINED	equal to mg For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002	Eur. Ph. current ed. (1456)
	WATER, PURIFIED	equal to mg For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002	Eur. Ph. current ed. (0008)
	Maltodextrin Ph. Eur.	equal to mg For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002	Eur. Ph. current ed. (1542)
	Hydroxypropylbetadex	equal to mg For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002	Eur. Ph. current ed. (1804)
	COPOVIDONE	equal to mg For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002	Eur. Ph. current ed. (0891)
	Mannitol	equal to mg For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002	Eur. Ph. current ed. (0559)

	Glycerol	▼	equal to	[REDACTED]	mg	Eur. Ph. current ed. (0496) <i>For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002</i>
	POLYSORBATE 80	▼	equal to	[REDACTED]	mg	Eur. Ph. current ed. (0428) <i>For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002</i>
	GLYCEROL MONOLINOLEATE	▼	equal to	[REDACTED]	mg	Eur. Ph. current ed. (1429) <i>For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002</i>
	Titanium dioxide	▼	equal to	[REDACTED]	mg	Eur. Ph. current ed. (0150) <i>For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002</i>
	Sucralose	▼	equal to	[REDACTED]	mg	Eur. Ph. current ed. (2368) <i>For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002</i>
	ORANGE FLAVOUR	▼	equal to	[REDACTED]	mg	Internal monograph <i>For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002</i>
	Ascorbic acid	▼	equal to	[REDACTED]	mg	Eur. Ph. current ed. (0253) <i>For numeric values, please use the full stop as the decimal separator. i.e. 0.002, rather than 0,002</i>

Données en accord avec la section 2.2.1 de l'e-AF, avec la section 2.3.P.1/3.2.P.1 et avec la section 6.1 du RCP :

Oui ☒ Non ☐

Remarque : For ingredients which are mixtures of other ingredients, also the full qualitative and quantitative composition must be provided, even if the mixture is purchased from a supplier.

If the substance is included in the product as salt or hydrate, the corresponding base/active moiety should be indicated in the additional field.

8. MATIERES ANIMALES OU D'ORIGINE HUMAINE

§2.6.2 List of materials of animal and/or human origin contained or used in the manufacturing process of the medicinal product : Oui ☒ Non ☐

[REDACTED]

If the box "Certificate of suitability for TSE" is ticked : Annex 5.12 : Oui ☒ Non ☐ *Lactose is an excipient of animal origin, therefore, if found in the composition (e.g. Lactose anhydrous, Lactose monohydrate), it should be listed in section 2.6.2*

EXCIPIENTS ET RISQUE TSE / SECURITE VIRALE *Présentation Sécurité Virale Wahiba - Juillet 2015*

Excipients	Nom du producteur	Origine de l'excipient	Attestation
Lactose ☐	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.	☐ Attestation que le lait est collecté à partir d'animaux sains et dans les mêmes conditions que le lait propre à la consommation humaine
Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.	☐ Attestation d'origine versée ☐ Certificat TSE de la PE en Annexe 5.12 / N°CEP : Cliquez ici pour entrer du texte. ☐ Documentation SV versée Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.

9. SITUATION REGLEMENTAIRE DU MEDICAMENT DANS L'EEA

§ 3.1 Scientific advice par l'EMA ou un MS : Oui ☐ Non ☒

Si oui : Annexe 5.14 : Oui ☐ Non ☐

Other Marketing Authorisation Applications ([§4.1](#), [§4.2](#), [§4.3 Application form](#))

§ 4.1 de l'e-AF Pending/granted/refused applications for same medicinal product : YES ☐ NO ☒ Non renseigné ☐
("same product" means same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees").

If YES : § 4.2 renseigné : Oui ☐ Non ☐

Si oui : La demande est-elle acceptable (**conformité aux articles 17(2) et 18 de la Directive**) ? : Oui ☐ Non ☐

Si AMM octroyées : Annexe 5.15 versée : Oui ☐ Non ☐

Remarque : vérifier également sur Oscar s'il existe des AMM en cours ou octroyées en FR pour ce même médicament qui n'auraient pas été répertoriées par le laboratoire dans ce §. Si oui, faire compléter ce § et s'assurer que la demande reste conforme aux articles 17(2) et 18 de la Directive

Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.

§ 4.3 de l'e-AF **Granted/pending applications for multiple/duplicate procedures**

Si applicable, cette demande est-elle en accord avec les recommandations du CMDh ? Oui ☐ Non ☐

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_071_1999_Rev04_2016_05_clean.pdf

Définition et présentation de quelques «points sensibles» - présentation ECQP mai 2018

Remarque : in case of parallel multiple applications, the applicant is requested to use the same legal basis as for the original authorisation application.

Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.

10. VERIFICATION DES MODULES

Module 1.3.1 RCP/Notice/Etiquetage au format CMDh/QRD template : ☒ Oui ☐ Non

☒ Présence des versions électroniques sous word (*hors eCTD*)

Module 1.3.2 MOCK UP ou justification d'absence : ☒ Oui ☐ Non

Upon request annexe 5.17

Module 1.3.4 Test Lisibilité Notice : ☒ Oui ☐ Engagement à le verser en cours de procédure ☐ Non

Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.

Module 1.4 informations experts	☒ Données complètes
Nom Expert Pharmaceutique (1.4.1)	☒ CV ☒ Signature Date du rapport : 05/10/22
Nom Expert Non Clinique (1.4.2)	☒ CV ☒ Signature Date du rapport : 11/10/22
Nom Expert Clinique (1.4.3)	☒ CV ☒ Signature Date du rapport : 11/10/22

Module 1.6 Risque environnemental (module 1.6.1. Non GMO ou 1.6.2. GMO) : ☒ Oui ☐ Absence justifiée ☐ Non

Remarque : the Environmental Risk Assessment (ERA) should be provided, or a justification for its absence. It should be signed and dated by the expert and have the expert's CV attached to it.

Module 1.8.1 Résumé du PV System (*doit être signé par le demandeur/titulaire et le QPPV déclaré en §2.4.4 de l'e-AF*) ☒ Oui ☐ Non ☐ Présent mais format non conforme aux exigences

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000135.jsp&mid=WC0b01ac058066e97a

§ 2.4.4 de l'Application Form

QPPV dans l'EEA et enregistré dans EudraVigilance : ☒ Oui ☐ Non ☐

PSMF enregistré dans la base Art 57 : ☒ Oui ☐ Non ☐

(si PSMF non enregistré dans la base Art 57, rappeler au labo qu'il devra transmettre à l'EMA toutes les informations nécessaires en vue la mise à jour de la base Art 57)

Données du PV System figurant § 2.4.4 de l'e-AF en accord avec le résumé du PV System versé en module 1.8.1: ☒ Oui ☐ Non ☐

Si DCP FR RMS avec différents MAH : les résumés du PV System ont-ils bien été versés pour les MAH de tous les CMS ? Oui ☐ Non ☒

Si DCP FR RMS : Le PSMF est-il bien situé dans l'UE ou en Irlande du Nord pour ce pays uniquement ? Oui ☐ Non ☐

Module 1.8.2 PGR : ☒ Oui ☐ Non ☐ Présent mais format non conforme aux exigences

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf (page 30 à 33)

NB : Les dossiers déposés en 10c doivent comporter un PGR en Mod. 1.8.2, même si le dossier initial copié n'en avait pas.

Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.

Module 2		
Introduction (module 2.2) :	☐ Oui	☒ Non
Quality Overall Summary (module 2.3) :	☒ Oui	☐ Non
Non-clinical Overview (module 2.4) :	☒ Oui	☐ Non
Clinical Overview (module 2.5) :	☒ Oui	☐ Non
Non-clinical Summary (module 2.6) :	☐ Oui	☒ Non
Clinical Summary (module 2.7) :	☐ Oui	☒ Non

Module 3 complet (3.2.S/3.2.P/3.2.R) ☒ Oui ☐ Non

Module 4 (studies/literature data) ☒ Oui ☐ Non

Module 5 (studies/literature data) ☒ Oui ☐ Non

Remarques :

 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	Rapport	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Rapport d'instruction d'une nouvelle demande d'AMM Nationale Pour les bases légales 8(3), 10a, 10b, 16a, 14	

- Les modules doivent être conformes au format CTD.
- Pour les informed consent, seuls les modules 1 (et QOS et module 3) sont à verser.
- Les exemptions pour les dossiers de WEU sont détaillées à la question 13 sur le lien suivant :
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/b/ctd-qa-updatev3_2008-02_en.pdf

Commentaires : Cliquez ici pour entrer du texte.

Points d'attention
☐ Demande de BCS biowaiver
☐ Absence de module 5 versé mais nécessité d'un avis clinique concernant l'absence de données

11. DONNEES DE PHARMACOCINETIQUE ET CLINIQUE

Partie à remplir uniquement lorsqu'une étude de bioéquivalence est versée : par exemple, pour les associations fixes, les bases légales en WEU avec étude de bioéquivalence.

Module 1.9 Statement that clinical trials carried outside the EU meet the ethical requirements :

Remarque : This statement should indicate that "clinical trials carried out outside the European Union meet the ethical requirements of Directive 2001/20/EC" together with a listing of all trials (protocol number) and third countries involved.

Si applicable, ce document est-il versé : Oui ☐ Non ☐

Etude de Bioéquivalence	
N° de l'étude : Cliquez ici pour entrer du texte.	
Description : Cliquez ici pour entrer du texte.	
Clinique	Cliquez ici pour entrer du texte.
Analytique	Cliquez ici pour entrer du texte.
Statistique	Cliquez ici pour entrer du texte.
Remplir le tableau des sites de réalisation d'études:	

n :	Dénomination	Laboratoire (Test : site de fabrication ; Référence : MAH)	Pays (Test : pays du site de fabrication ; Référence : pays de la source)	Lot	Taille du lot
Test					<i>Taille du lot représentative de la production industrielle :</i> ☐ oui ☐ non
Référence					
	<i>Si la référence n'est pas FR ou en PC, demander la composition au pays ayant délivré l'AMM de la référence (https://www.hma.eu/69.html)</i> Cliquez ici pour entrer du texte. Référence identique à la référence française : oui ☐ non ☐ <i>Si non, insérer la composition de la référence :</i> Homothétie des dosages : oui ☐ non ☐				<i>Taille de lot industriel du produit test :</i> Cliquez ici pour entrer du texte.

Données cliniques	
Pictogramme conduite	☐ oui ☐ non
Black Symbol	Proposé par le demandeur : ☐ oui ☐ non List of medicines under additional monitoring Acceptable ☐ oui ☐ non
Commentaires	Cliquez ici pour entrer du texte.

§ 2.5.4 de l'e-AF Contract companies used for clinical trials *(this section is not restricted only to generic applications)* :

Si applicable, le § est-il renseigné : Oui ☐ Non ☐

12. DONNEES QOS / MODULE 3

DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE (2.3.P.2/3.2.P.2)

Cliquez ici pour entrer du texte.

Exemples :

Préciser si développement pharmaceutique "Quality by Design"

Pour les injectables : résumé des études de compatibilité avec d'autres médicaments

FABRICATION PF (2.3.P.3/3.2.P.3)

Cliquez ici pour entrer du texte.

Exemples :

- Schéma de fabrication, notamment dans le cas des injectables (stérilisation terminale, remplissage aseptique ?)

EXCIPIENTS (2.3.P.4/3.2.P.4)

Cliquez ici pour entrer du texte.

Exemple :

- Si compo de l'arôme ou autre mélange d'excipients non mentionnée dans la section 2.3.P.1 ou 3.2.P.1, faire une copie de la compo figurant en 2.3.P.4 ou 3.2.P.4
 - Si la composition de l'arôme a été transmise directement par le producteur de l'arôme et ne figure pas dans le dossier : préciser le nom du producteur et la composition de l'arôme. Les documents reçus directement par le producteur doivent être archivés.
- Attention : les EEN devront être mentionnés dans les annexes de l'AMM**

SPECIFICATIONS PF (2.3.P.5/3.2.P.5)

Cliquez ici pour entrer du texte.

Exemples :

- Spécifications, notamment description visuelle du médicament, osmolarité et pH à libération et à péremption pour les injectables

Attention : la description du médicament figurant dans la rubrique 3 du RCP doit être en conformité avec la description visuelle présentée dans les spécifications du PF en 3.2.P.5

AUTRES EXTRAITS 2.3.P/3.2.P

Cliquez ici pour entrer du texte.

Exemple : Données de compatibilité, stabilité in use si incohérence entre avec les données revendiquées dans le RCP

Analyse de risque :

QPC : 3B car film orodispensible sinon 3A

SV :

NC : 3A

PK : 3A

C : 2 car B/R établi en FR

13. CONCLUSION

☐ La demande est recevable

☐ La demande est recevable mais des informations complémentaires devront être versées

☒ La demande n'est pas recevable

Insérer les questions posées au laboratoire

Le CEP R1-CEP 2009-050-Rev 01 mentionne l'utilisation de matières premières d'origine animale () dans le processus de fabrication de la substance active Cholécalciférol. Je vous demande de fournir une version mise à jour du formulaire de demande prenant en compte cette information. Je vous demande également de fournir l'annexe 5.12 du formulaire de demande.

OK seq 0001

Le nom de l'exploitant est à préciser et son autorisation d'ouverture est à fournir en annexe 5.6 du formulaire de demande.

Insérer les réponses du laboratoire et préciser si elles sont satisfaisantes

Cliquez ici pour entrer du texte.

C. Relevé d'avis

Dénomination acceptée par l'ANSM (si différente de celle proposée):

CHOLECALCIFEROL IBSA 25 000 UI, film orodispersible
 CHOLECALCIFEROL IBSA 50 000 UI, film orodispersible

NL : 
 CIS : 6 274 820 7 ; 6 117 546 6
 Titulaire :
ADOH B.V
 Godfried Bomanstraat 31
 Nijmegen, 6543 JA
 Netherlands

Demande déposée le: 28/10/2022

Réponse déposée le: Cliquez ici pour entrer du texte.

Procédure nationale – numéro APN : APN_10052_E

Base légale (rappeler le positionnement) : 10a

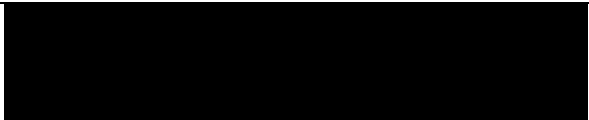
Extension de gamme : Oui ☐ Non ☒

Si dossier identique à un autre, préciser quelques détails sur cet autre dossier : NA

Classe ATC (code et libellé): A11CC05

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s): Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans.

CPD retenues : PMO

SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)	SITE(S) DE PRODUCTION REVENDIQUE(S)	ASMF/CEP
Cholécalciférol		R1-CEP 2009-050-Rev 02

SITE(S) DE FABRICATION REVENDIQUE(S) DE PRODUIT FINI
IBSA FARMACEUTICI ITALIA SRL STRADA STATALE 11 PADANA SUPERIORE KM 160 20051 CASSINA DE' PECCHI (MI) ITALIE

EXCIPIENT POUVANT PRESENTER UN RISQUE TSE
 (jugé sans risque par la SV) Cliquez ici pour entrer du texte.

DUREE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION REVENDIQUEES
Durée de conservation : 24 mois

Si applicable, remplir la section suivante:

Bioéquivalence (le cas échéant) : justification du biowaiver ou de l'absence d'études de bioéquivalence

Cliquez ici pour entrer du texte.

1. PREMIER TOUR D'EVALUATION

Evaluateurs internes sollicités :

Analyse de risque :

QPC : 3B car film orodispersible sinon 3A

SV :

NC : 3A

PK : 3A

C : 2 car B/R établi en FR

Experts externes sollicités : Cliquez ici pour entrer du texte.

Et le cas échéant, date de sécurisation de l'avis par la DMS: Cliquez ici pour entrer du texte.

Date de l'avis de l'ANSM (mentionner la date de rédaction du RA pour le tour concerné): 27/04/2023

Nature de l'avis :

☐ Avis favorable (préciser alors la durée de conservation et les précautions particulières de conservation)

☒ Projet de refus

Liens vers les rapports d'évaluation métier: G:\AMM\62748207\1-AMM Initiale\2-Expertise\Rapports

Liste de questions par métier à l'issue du premier tour d'évaluation:

Au plan qualité pharmaceutique :

OBJECTIONS MAJEURES :

Cliquez ici pour entrer du texte.

QUESTIONS :

AVIS FAVORABLE : ☐

Au plan non clinique

OBJECTIONS MAJEURES :

Cliquez ici pour entrer du texte.

QUESTIONS :

6. Des modifications mineures sont à apporter au 4.6 à la sous-rubrique Grossesse, à savoir : **A répondu**

Grossesse

~~Si besoin, la vitamine D peut être prescrite au cours de la grossesse.~~

En clinique, un recul important semble exclure un effet malformatif ou fœtotoxique de la vitamine D.

En conséquence, la vitamine D, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite pendant la grossesse.

Allaitement

Si besoin, la vitamine D peut être prescrite pendant l'allaitement. Cependant, cette supplémentation ne remplace pas l'administration de vitamine D chez le nouveau-né.

Fertilité

Il n'y a pas de donnée sur l'effet de la vitamine D sur la fertilité. Les niveaux endogènes normaux de vitamine D ne devraient pas avoir d'effets négatifs sur la fertilité.

AVIS FAVORABLE : ☐

Au plan clinique (y compris PK et pharmacovigilance)

OBJECTIONS MAJEURES :

Cliquez ici pour entrer du texte.

QUESTIONS

AVIS FAVORABLE ☐

Si objections majeures ou questions :

La durée de conservation qui pourrait être accordée est de 2 ans et la mention « Ce médicament ne doit pas être conservé à une température supérieure à 30°C. Conserver à l'abri de la lumière. »

NOTE INTERNE 1

Source(s) de substance(s) active(s):

☒ Cette source de substance active fait l'objet d'un CEP n° R1-CEP 2009-050-Rev 01

☐ Cette source de substance active fait l'objet d'un ASMF n°

Avis : ☐ favorable ☐ défavorable

Site(s) de fabrication du produit fini approuvé(s) :

IBSA FARMACEUTICI ITALIA SRL

STRADA STATALE 11 PADANA SUPERIORE KM 160

20051 CASSINA DE' PECCHI (MI)

ITALIE

Exploitant : Cliquez ici pour entrer du texte.

☒ Test de lisibilité a été versé.

☒ Les mock up ont été versés.

☒ PGR conforme au module V des GVP révision 2 a été versé.

☐ La similarité du médicament par rapport aux médicaments désignés orphelins et autorisés dans la ou les même(s) indication(s) a été vérifiée (eAF et Module 1.7 adéquats) et , le cas échéant, évaluée.

Renseigner les passages en réunion de collégialité / board de validation / board métier / CTP / Réunion CASAR / réunion transversale / autre réunion (date, conclusions, insérer si disponible le compte-rendu de la réunion) : Cliquez ici pour entrer du texte.

Autres Remarques : Cliquez ici pour entrer du texte.

2. DEUXIEME TOUR D'EVALUATION

Evaluateurs internes sollicités :

Experts externes sollicités : Cliquez ici pour entrer du texte.

Et le cas échéant, date de sécurisation de l'avis par la DMS: Cliquez ici pour entrer du texte.

Date de l'avis de l'ANSM (mentionner la date de rédaction du RA pour le tour concerné): 04/06/2024

Nature de l'avis :

☒ Avis favorable avec durée de conservation 2 ans et la mention « Ce médicament ne doit pas être conservé à une température supérieure à 30°C. Conserver à l'abri de la lumière. »

☐ Projet de refus

Liens vers les rapports d'évaluation métier:

Liste de questions par métier à l'issue du deuxième tour d'évaluation:

Au plan non clinique

AVIS FAVORABLE ☒ et remarques et engagements, le cas échéant :

Des modifications mineures sont à apporter au 4.6 à la sous-rubrique Grossesse.

Grossesse

Si besoin, la vitamine D peut être prescrite au cours de la grossesse.

En clinique, un recul important semble exclure un effet malformatif ou foetotoxique de la vitamine D.

En conséquence, la vitamine D, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite pendant la grossesse.

Allaitement

Si besoin, la vitamine D peut être prescrite pendant l'allaitement. Cependant, cette supplémentation ne remplace pas l'administration de vitamine D chez le nouveau-né.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur l'effet de la vitamine D sur la fertilité. Les niveaux endogènes normaux de vitamine D ne devraient pas avoir d'effets négatifs sur la fertilité.

- **RCP - Section 4.2. Posologie et mode d'administration**

« Compte-tenu des recommandations internationales, le CHOLECALCIFEROL ADOH 25 000 UI, film orodispersible, et le CHOLECALCIFEROL ADOH 50 000 UI, film orodispersible, ne devraient pas être recommandés chez la femme enceinte. L'information sur la posologie pour la prophylaxie chez la femme enceinte devrait donc être supprimée :

Prophylaxie de la carence en vitamine D chez la femme enceinte

1 film orodispersible tous les 15 jours après le début du 6^e mois et jusqu'à la fin du 7^e mois de grossesse. »

- **RCP - Section 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

Sous-section Grossesse

« Les recommandations internationales¹⁻⁴ prônent davantage une prise quotidienne pouvant aller à 2000 UI voire 4000 UI par jour chez la femme enceinte ou allaitante carencée en vitamine D. De plus, l'OMS a récemment mis à jour ses recommandations et indique dorénavant ne plus supplémenter la femme enceinte en vitamine D dans le but de prévenir les éventuelles complications maternelles et périnatales de la grossesse⁵ ; en revanche, une dose de 200 UI (5 µg) par jour est recommandée pour la femme enceinte qui a une carence soupçonnée en vitamine D⁵.

Aussi, afin de se conformer aux recommandations internationales, il est demandé de modifier la section 4.6 (ainsi que la section 4.2) des RCP et les sections correspondantes dans la notice pour les spécialités CHOLECALCIFEROL ADOH 25 000 UI, film orodispersible et CHOLECALCIFEROL ADOH 50 000 UI, film orodispersible.

Ainsi, les informations suivantes devraient être indiquées dans la sous-section grossesse du 4.6 :

- Le fait que les données soient limitées sur l'utilisation du cholécalciférol chez la femme enceinte.
- Une mention reprenant les conclusions des données animales présentées à la rubrique 5.3.
- Le fait que la dose quotidienne recommandée chez la femme enceinte soit de 400 UI et ne doit pas dépasser 600 UI ; cependant, chez les femmes considérées carencées en vitamine D3, une dose plus élevée peut être requise (jusqu'à 2000 UI/jour voire maximum 4000 UI/jour).
- Le fait qu'un surdosage de vitamine D doit être évité pendant la grossesse, parce qu'une hypercalcémie prolongée peut entraîner un retard de développement physique et mental, une sténose aortique supra-auriculaire et une rétinopathie chez l'enfant.
- Le fait que la spécialité CHOLECALCIFEROL ADOH 25 000 UI, film orodispersible ou CHOLECALCIFEROL ADOH 50 000 UI, film orodispersible ne soit pas recommandée aux femmes enceintes compte-tenu du fort dosage et de la posologie actuellement recommandée.

Un libellé est par conséquent proposé en rubrique 4.6 :

« Grossesse

Les données sont limitées sur l'utilisation du cholécalciférol chez la femme enceinte.

Les études sur l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes à des doses très élevées (voir rubrique 5.3).

La dose quotidienne recommandée chez la femme enceinte est de 400 UI et ne doit pas dépasser 600 UI ; cependant, chez les femmes considérées en vitamine D3, une dose plus élevée peut être requise (jusqu'à 2000 UI/jour voire maximum 4000 UI/jour).

Un surdosage de vitamine D3 doit être évité pendant la grossesse, parce qu'une hypercalcémie prolongée peut entraîner un retard de développement physique et mental, une sténose aortique supra-auriculaire et une rétinopathie chez l'enfant.

Ce médicament n'est pas recommandé aux femmes enceintes. »

¹ IOM 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC : The National Academies Press.

² Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM ; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul ; 96(7):1911-30. Doi : 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.

³ ACOG Committee on Obstetric Practice. (2011). Vitamin D : screening and supplementation during pregnancy. Committee Opinion No. 495. American College Of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol, 118, 197-198.

⁴ EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2016). Dietary reference values for vitamin D. EFSA Journal, 14(10), e04547.

⁵ World Health Organization. (2020). WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience : nutritional interventions update: multiple micronutrient supplements during pregnancy. »

Sous-section Allaitement

« Les recommandations internationales (citées ci-dessus dans la sous-section grossesse) recommandent aussi une prise quotidienne pouvant aller jusqu'à 4000 UI chez la femme allaitant. Compte-tenu du fort dosage et la posologie actuellement indiquée dans leur RCP, les spécialités ADOH 25 000 UI et 50 000 UI ne suivent pas ces recommandations et ne devraient donc pas être recommandées chez la femme qui allaite. Le libellé de la sous-section allaitement devrait être adapté en conséquence.

De plus, dans la mesure où la vitamine D3 et ses métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel (Drugdex 2007)^{1,2}, cette information devrait être ajoutée dans le libellé.

Par conséquent, le libellé suivant est proposé :

« La vitamine D et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucun surdosage induit par une mère allaitant n'a été observé chez le nouveau-né ; cependant, lors de la prescription d'un supplément de vitamine D3 à un nouveau-né allaité, le médecin doit tenir compte de toute dose supplémentaire de vitamine D3 prise par la mère. Ce médicament n'est pas recommandé aux femmes allaitantes. »

¹ Greer FR, Hollis BW, Cripss DJ, et al.: Effects of maternal ultraviolet B irradiation on vitamin D content of human milk. J Pediatr 1984; 105:431-433.

² Rothberg AD, Pettifor JM, Cohen DR, et al.: Maternal-infant vitamin D relationships during breast-feeding. J Pediatr 1982; 101:500-503. »

- **Notice**

« Le libellé de la notice des spécialités ADOH devra être conforme à l'information qui apparaîtra dans leurs RCP respectifs.

Par conséquent, le libellé suivant est proposé :

Section 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre...

Grossesse et allaitement

« Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. »

Grossesse

« La dose quotidienne recommandée chez la femme enceinte ne doit pas dépasser 600 UI ; cependant, chez les femmes considérées carencées en vitamine D3, une dose plus élevée peut être requise (jusqu'à 2000 UI/jour voire maximum 4000 UI/jour).

Il faut éviter tout surdosage de vitamine D pendant la grossesse, car une hypercalcémie (concentration accrue de calcium dans le sang) prolongée peut provoquer un retard physique et mental, ainsi que des maladies congénitales du cœur et des yeux chez l'enfant.

L'utilisation de cette formulation très concentrée est déconseillée chez les femmes enceintes. »

Allaitement

« La vitamine D passe dans le lait maternel. Ceci doit être pris en compte lors de l'administration de vitamine D supplémentaire à l'enfant allaité.

L'utilisation de cette formulation très concentrée est déconseillée chez les femmes allaitantes. »

Section 3. Comment prendre...

« L'information sur la posologie en prévention de la carence chez la femme enceinte devrait être supprimée pour les notices des deux spécialités CHOLECALCIFEROL ADOH 25 000 UI et 50 000 UI, films orodispersibles.

~~En prévention de la carence en vitamine D chez la femme enceinte :~~

~~— 1 film orodispersible de 25 000 UI tous les 15 jours après le début du 6^e mois et jusqu'à la fin du 7^e mois de grossesse.~~

~~En prévention de la carence en vitamine D chez la femme enceinte :~~

~~— 1 film orodispersible de 50 000 UI au 6^e mois et au 7^e mois de grossesse. »~~

Grossesse et allaitement

« Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. »

Grossesse

« La dose quotidienne recommandée chez la femme enceinte ne doit pas dépasser 600 UI ; cependant, les femmes considérées carencées en vitamine D3, une dose plus élevée peut être requise (jusqu'à 2000 UI/jour voire maximum 4000 UI/jour).

Il faut éviter tout surdosage de vitamine D pendant la grossesse, car une hypercalcémie (concentration accrue de calcium dans le sang) prolongée peut provoquer un retard physique et mental, ainsi que des maladies congénitales du cœur et des yeux chez l'enfant.

L'utilisation de cette formulation très concentrée est déconseillée chez les femmes enceintes.

~~En cas de besoin, la vitamine D peut être prescrite au cours de la grossesse. »~~

Allaitement

« La vitamine D passe dans le lait maternel. Ceci doit être pris en compte lors de l'administration de vitamine D supplémentaire à l'enfant allaité.

L'utilisation de cette formulation très concentrée est déconseillée chez les femmes allaitantes.

~~En cas de besoin, la vitamine D peut être prescrite au cours de la grossesse. Cependant, cette supplémentation ne remplace pas l'administration de vitamine D chez le nouveau-né.~~

~~Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre des médicaments. »~~

Le paragraphe sur la prévention de la carence en vitamine D chez la femme enceinte doit être supprimé :

~~En prévention de la carence en vitamine D chez la femme enceinte :~~

- ~~— 1 film orodispersible de 25 000 UI tous les 15 jours après le début du 6e mois et jusqu'à la fin du 7e mois de grossesse. »~~

Au plan clinique (y compris PK et pharmacovigilance)

AVIS FAVORABLE ☒ et remarques et engagements, le cas échéant :

- « L'ANSM entreprend de modifier les annexes de toutes les spécialités à base de cholécalciférol ayant une indication dans la prophylaxie de la carence en vitamine D dans la population pédiatrique afin de se conformer au consensus d'experts publié en mars 2022 par la Société Française de Pédiatrie (référence : J. Bachetta, T. Edouard, G. Laverny et al., Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations. A french expert consensus paper, Archives de pédiatrie (2022) <https://doi.org/10.1016/J.arcped.2022.02.008>).

Ce consensus recommande :

- Une préférence pour une supplémentation quotidienne chez tous les enfants de 2 à 18 ans.
- Une supplémentation intermittente chez les enfants de 2 à 18 ans en cas de non-observance à la supplémentation quotidienne, à raison de :
 - 50 000 UI par trimestre ou 80 000 à 100 000 UI deux fois par an (en automne et en hiver) chez les enfants en bonne santé.
 - 50 000 UI toutes les 6 semaines ou 80 000 à 100 000 UI tous les trimestres en cas de disponibilité réduite de la vitamine D (obésité, peau pigmentée, absence d'exposition au soleil) ou d'un apport réduit (régime végétalien).

Aussi je vous demande de modifier les annexes de CHOLECALCIFEROL ADOH 25 000 UI, film orodispersible et CHOLECALCIFEROL ADOH 50 000 UI, film orodispersible, afin de vous conformer au nouveau consensus d'experts ci-dessus. »

La durée de conservation qui pourrait être accordée est de 24 mois, avec la mention « A conserver à une température inférieure à 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière ».

NOTE INTERNE 2

Source de substance active:

☒ Cette source de substance active (CHOLECALCIFEROL) fait l'objet d'un CEP n° 2009-050 – Rev 02

Site de fabrication du produit fini approuvé :

IBSA FARMACEUTICI ITALIA SRL

STRADA STATALE 11 PADANA SUPERIORE KM 160

20051 CASSINA DE' PECCHI (MI)

ITALIE

Exploitant :

IBSA PHARMA SAS

PARC DE SOPHIA ANTIPOLIS

LES 3 MOULINS, 280 RUE DE GOA

ANTIBES 06600 France

☒ Test de lisibilité a été versé.

☒ Les mock up ont été versés.

☒ PGR conforme au module V des GVP révision 2 a été versé.

☐ La similarité du médicament par rapport aux médicaments désignés orphelins et autorisés dans la ou les même(s) indication(s) a été vérifiée (eAF et Module 1.7 adéquats) et , le cas échéant, évaluée.

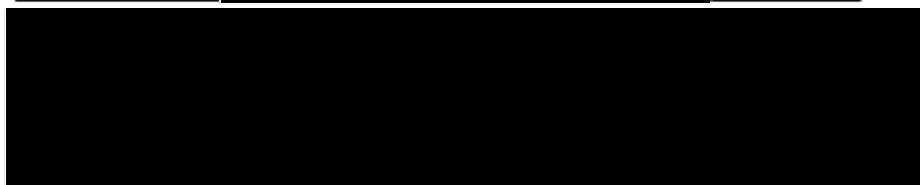
Renseigner les passages en réunion de collégialité / board de validation / board métier / CTP / Réunion CASAR / réunion transversale / autre réunion (date, conclusions, insérer si disponible le compte-rendu de la réunion) :

Autres Remarques :

Composition du sachet ci-dessous.

Table 3.2.P.1-2 Composition of the dry mass (%), function of excipients and composition of films containing 25000 IU and 50000 IU of Vitamin D

Ingredients	Function	Dry mass (%)	Composition mg/dosage form		Reference to standard
Active substance					
Cholecalciferol (Vitamin D3)	Active substance	████	0.625 (25000 IU)	1.250 (50000 IU)	Eur. Ph. current ed. (0072)
Excipients					
Olive oil refined	██				



Les annexes de l'AMM sont disponibles ici : ■ pour commentaires et modifications.

3. TROISIEME TOUR D'EVALUATION

Evaluateurs internes sollicités : Cliquez ici pour entrer du texte.

Experts externes sollicités : Cliquez ici pour entrer du texte.

Et le cas échéant, date de sécurisation de l'avis par la DMS: Cliquez ici pour entrer du texte.

Date de l'avis de l'ANSM (mentionner la date de rédaction du RA pour le tour concerné):

Nature de l'avis :

- ☐ Avis favorable (préciser alors la durée de conservation et les précautions particulières de conservation)
☐ Refus

Liens vers les rapports d'évaluation métier: Cliquez ici pour entrer du texte.

Motifs de refus à l'issue du troisième tour d'évaluation

Au plan qualité pharmaceutique

OBJECTIONS MAJEURES :

Cliquez ici pour entrer du texte.

QUESTIONS

Cliquez ici pour entrer du texte.

AVIS FAVORABLE ☐ et remarques ou engagements, le cas échéant : Cliquez ici pour entrer du texte.

Au plan non clinique

OBJECTIONS MAJEURES :

Cliquez ici pour entrer du texte.

QUESTIONS

Cliquez ici pour entrer du texte.

AVIS FAVORABLE ☐ et remarques ou engagements, le cas échéant : Cliquez ici pour entrer du texte.

Au plan clinique (y compris PK et pharmacovigilance)

OBJECTIONS MAJEURES :

Cliquez ici pour entrer du texte.

QUESTIONS

Cliquez ici pour entrer du texte.

AVIS FAVORABLE ☐ et remarques ou engagements, le cas échéant : Cliquez ici pour entrer du texte.

NOTE INTERNE 3

Source(s) de substance(s) active(s):

☐ Cette source de substance active fait l'objet d'un CEP n°

☐ Cette source de substance active fait l'objet d'un ASMF n°

Avis : ☐ favorable ☐ défavorable

Site(s) de fabrication du produit fini approuvé(s) : Cliquez ici pour entrer du texte.

Exploitant : Cliquez ici pour entrer du texte.

☐ Test de lisibilité a été versé.

☐ Les mock up ont été versés.

☐ PGR conforme au module V des GVP révision 2 a été versé.

☐ La similarité du médicament par rapport aux médicaments désignés orphelins et autorisés dans la ou les même(s) indication(s) a été vérifiée (eAF et Module 1.7 adéquats) et , le cas échéant, évaluée.

Renseigner les passages en réunion de collégialité / board de validation / board métier / CTP / Réunion CASAR / réunion transversale / autre réunion (date, conclusions, insérer si disponible le compte-rendu de la réunion) : Cliquez ici pour entrer du texte.

Autres Remarques : Cliquez ici pour entrer du texte.