

**Liste des modifications pour les médicaments à usage humain au sens des art. 21 à 24 OMéd**  
État le 1<sup>er</sup> février 2026**Sommaire**

<b>1</b>	<b>Liste</b>	<b>1</b>
1.1	E. Modifications concernant les exigences réglementaires .....	2
1.2	Q. Modifications concernant la qualité .....	8
1.2.1	Q.I. Principe actif .....	8
1.2.2	Q.II. Produit fini.....	26
1.2.3	Q.III. CEP/EST/Monographies .....	54
1.2.4	Q.IV. Produits de combinaison (composantes dispositif médical) .....	58
1.3	C. Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance .....	62
1.4	X. Modifications des DPP .....	68
1.5	Y. Diverses modifications relatives à des médicaments complémentaires sans mention de l'indication et des médicaments selon l'art. 15, al. 1, let. b LPTh .....	69
1.6	Z. Extensions d'autorisations de mise sur le marché .....	70

**1      Liste**

Les titulaires d'autorisations de médicaments à usage humain sont tenus de notifier les modifications suivantes par écrit à Swissmedic ou de les présenter pour approbation :

- E. Modifications concernant les exigences réglementaires de type IA, IA<sub>IN</sub>, IB et II
- Q. Modifications concernant la qualité de type IA, IA<sub>IN</sub>, IB et II
- C. Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance de type IA<sub>IN</sub>, IB et II
- X. Modifications des DPP de type IA, IA<sub>IN</sub>, IB et II
- Y. Diverses modifications de type IB relatives à des médicaments complémentaires et des médicaments selon l'art. 15, al. 1, let. b LPTh
- Z. Extensions d'autorisations de mise sur le marché

## 1.1 E. Modifications concernant les exigences réglementaires

E.1 b) Changement dans la dénomination du médicament	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
		2	IB
<b>Documentation</b>			
1. Sans objet pour la Suisse.			
2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			

E.2 Changement dans la dénomination du principe actif, de l'excipient, de la composante dispositif médical ou de l'élément de conditionnement	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
<b>Conditions</b>			
1. Le principe actif / l'excipient, la composante dispositif médical ou l'élément de conditionnement doivent rester les mêmes.			
<b>Documentation</b>			
1. Pour les principes actifs et les excipients : preuve de l'intégration dans l'index ATC/DDD de l'OMS ou copie de la liste des DCI ; le cas échéant, preuve de la conformité de la modification à la Ph. Eur. ; pour les phytomédicaments, déclaration attestant que la dénomination est conforme aux lignes directrices de l'EMA sur la déclaration des substances et préparations végétales dans les médicaments (traditionnels) à base de plantes. Pour la composante dispositif médical : certificat CE révisé et/ou déclaration de conformité si disponible.			
2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			
3. Documents actualisés de la documentation d'autorisation, y compris le formulaire <i>Déclaration complète</i> portant la dénomination modifiée en conséquence (le cas échéant).			

E.3 Changement de code ATC	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1	1, 2	IA
<b>Conditions</b>			
1. Modification après attribution ou modification du code ATC par l'OMS.			
<b>Documentation</b>			
1. Preuve de l'intégration dans l'index ATC/DDD ou copie de la liste des codes ATC.			
2. Textes de l'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			

E.4 Changement de raison sociale et/ou d'adresse pour un titulaire d'autorisation, un titulaire de DMF/ d'ASMF, un site de stockage de la banque de cellules primaires et/ou une banque de cellules de travail, un site de fabrication d'un principe actif, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini, un site de conditionnement primaire et/ou secondaire, un fabricant responsable de la libération des lots, un site de contrôle de la qualité et/ou un fournisseur d'un élément de conditionnement, d'une composante dispositif médical, d'une matière	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type

<b>première, d'un réactif et/ou d'un excipient (s'il apparaît dans la documentation d'autorisation)</b>			
a) Sans objet pour la Suisse, voir E.110			
b) Le changement de raison sociale et/ou d'adresse concerne un fabricant dont les activités incluent les libérations de lots	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
c) Le changement de raison sociale et/ou d'adresse concerne un fabricant dont les activités n'incluent ni les libérations de lots ni un titulaire d'autorisation	1	1, 2, 3	IA

**Conditions**

1. Le site de fabrication et toutes les étapes de fabrication doivent rester les mêmes.

**Documentation**

1. Copie de l'autorisation d'exploitation modifiée, si disponible, ou un document officiel faisant apparaître la nouvelle raison sociale et/ou la nouvelle adresse.
2. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris le formulaire *Renseignements concernant les fabricants* mis à jour et, le cas échéant, les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.
3. En cas de changement de raison sociale d'un titulaire de DMF/d'ASMF : la « lettre d'accès » (*Letter of Access*) mise à jour.

E.5 Suppression de sites pour la fabrication d'un principe actif, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini, pour le stockage de la banque de cellules primaires et/ou une banque de cellules de travail, pour le conditionnement primaire et/ou secondaire, pour le contrôle de la qualité, pour la libération des lots et/ou suppression de sites de fournisseurs/fabricants d'un élément de conditionnement, d'une composante dispositif médical, d'une matière première, d'un réactif et/ou d'un excipient (si mentionné dans la documentation d'autorisation)	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1, 2	1	IA

**Conditions**

1. Il reste au moins un site autorisé précédemment qui remplit la même fonction que celui concerné par la suppression.
2. La suppression n'est pas due à des déviations critiques liées à la fabrication.

**Documentation**

1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris le formulaire *Renseignements concernant les fabricants* mis à jour, le cas échéant.

E.100 Modification des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage sans présentation de données scientifiques	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Nouveau graphisme (corporate identity)	1, 2	1	IA <sub>IN</sub>
b) Autres modifications		1	IB
<b>Conditions</b>			

- |  |
|--|
| 1. En cas de nouveau graphisme ( <i>corporate identity</i> ), le premier emballage doit avoir été soumis et approuvé en tant que modification réglementaire E.100 b) de type IB.                                     |
| 2. Le numéro d'identification de la demande relatif à la modification de type IB (premier emballage dont le graphisme est nouveau, E.100 b) figure à la rubrique « Description / justification de la modification ». |

**Documentation**

- |  |
|--|
| 1. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. |
|--|

<b>E.101 Adaptation d'un médicament en co-marketing à sa préparation de base (notamment en cas de modification des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage, ou en cas de modification de la qualité)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) Avec modification du code d'emballage-	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3	IB
b) Sans modification du code d'emballage-	1, 2, 4, 5	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>

**Conditions**

- |  |
|--|
| 1. En cas de modification des textes de l'information sur le médicament et/ou d'emballage : les passages de texte modifiés et les nouveaux passages de la préparation de base doivent être repris tels quels.  |
| 2. En cas de modification des textes de l'information sur le médicament et/ou d'emballage : les textes d'information sur le médicament (information professionnelle et/ou information destinée aux patients) ainsi que leurs versions traduites exigées par la législation sur les produits thérapeutiques doivent être téléchargés et validés sur la plate-forme de publication (exception : autorisation d'exportation). |
| 3. La modification a conduit à un changement de code d'emballage de la préparation de base.  |
| 4. Compte tenu de l'obligation incomptante au titulaire de l'autorisation de la préparation de base de notifier la modification à reprendre au titulaire de l'autorisation du médicament en co-marketing, ce dernier présente la modification correspondante dans un délai de 30 jours suivant l'approbation pour la préparation de base.  |
| 5. La modification est mise en œuvre simultanément à la modification de la préparation de base.  |

**Documentation**

- |   |
|---|
| 1. En cas de modification de l'information sur le médicament, il convient de présenter la dernière version approuvée de l'information professionnelle et/ou de l'information destinée aux patients de la préparation de base, faisant apparaître les corrections de la dénomination du médicament, du numéro d'autorisation et du titulaire de l'autorisation, ou l'information sur le médicament relative au médicament en co-marketing, avec les dernières modifications approuvées pour la préparation de base, en mode « suivi des modifications ». |
| 2. Le cas échéant, formulaires concernés mis à jour (p. ex. <i>Déclaration complète, Renseignements concernant les fabricants</i> ).  |
| 3. La copie du courrier d'approbation de Swissmedic pour la préparation de base doit être fournie. Alternativement, en cas de modification de la préparation de base soumise à notification (types IA, IA <sub>IN</sub> et IB), une copie de l'inscription sur le portail Swissmedic attestant la clôture de la soumission ou la facture peut être fournie.   |

<b>E.102 Nouvelle taille d'emballage / taille d'emballage modifiée</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IB

**Conditions**

- |  |
|--|
| 1. Aucune donnée scientifique n'est présentée. |
|--|

2. Explication justifiant que la nouvelle taille d'emballage correspond aux instructions posologiques et à la durée de traitement approuvées dans l'information professionnelle et qu'elle est appropriée.
3. Si la taille d'emballage supplémentaire est un échantillon gratuit, la mention « échantillon gratuit » doit être apposée durablement sur l'emballage dans au moins deux langues officielles.
4. Les échantillons doivent eux aussi être fabriqués conformément aux règles des bonnes pratiques de fabrication (BPF) en vigueur.
5. Les échantillons de médicaments non soumis à ordonnance doivent contenir au maximum une dose journalière.

**Documentation**

- Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.
- Le cas échéant, informations sur l'emballage primaire employé dans le cas d'échantillons s'il n'est pas identique à l'emballage de la préparation autorisée (matériel décrit dans la Ph. Eur., chapitre 3.1, autorisé pour les denrées alimentaires, correspond aux exigences générales de la Ph. Eur. pour les récipients, chapitres 1.3 et 3.2, brève description de la composition, etc.).

E.103 Suppression d'une taille d'emballage	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1	1	IA
<b>Conditions</b>			
1. Le dosage doit être conservé et la recommandation posologique doit rester possible.			
<b>Documentation</b>			
1. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			

E.104 Conversion d'une autorisation principale en autorisation d'exportation	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
		1	IB
<b>Documentation</b>			
1. Information sur le médicament révisée (nouveau : information de base).			

E.105 Conversion d'une autorisation d'exportation en une autorisation principale	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
		1	IB
<b>Documentation</b>			
1. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			

E.106 Conversion de l'autorisation d'un médicament en co-marketing en une autorisation indépendante (préparation de base)	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1	1, 2, 3	IB
<b>Conditions</b>			
1. Aucune nouvelle donnée scientifique n'est présentée.			
<b>Documentation</b>			
1. Transmission d'un jeu de documents identiques complets. En cas d'abandon de l'autorisation du médicament ayant jusqu'alors valeur de médicament de base, les documents le concernant peuvent aussi être transférés au médicament autorisé jusqu'à présent en co-marketing.			

2. Attestation confirmant que la documentation remise est identique à celle sur la préparation de base (y compris tous les ajouts qui ont été approuvés entre-temps le cas échéant).
3. Attestation confirmant que le titulaire de l'autorisation dispose de tous les documents dont il a besoin pour endosser ses responsabilités du point de vue de la politique sanitaire, et qu'il reprend toutes les obligations qui vont de pair avec l'autorisation d'un médicament autonome.

E.107 Conversion de l'autorisation indépendante (préparation de base) en une autorisation en co-marketing	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1, 2	1	IB
<b>Conditions</b>			
1. Aucune nouvelle donnée scientifique n'est présentée.			
2. Une demande E.106 est soumise simultanément (c'est-à-dire dans un délai d'une semaine).			
<b>Documentation</b>			
1. Module 1, comme pour une nouvelle demande pour un médicament en co-marketing			

E.108 Modification d'un antivenin	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1	1	IB
<b>Conditions</b>			
1. La modification concerne une information fournie dans le dernier formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification de produits antivenins</i> ou dans un document fourni en plus (p. ex. une information étrangère modifiée sur un médicament).			
<b>Documentation</b>			
1. Formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification de produits antivenins</i> mis à jour.			

E.109 Mise en œuvre des nouvelles exigences au sens de l'OEMéd révisée	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
Adaptation de l'information sur le médicament / des emballages, y compris la déclaration complète, les mises en garde conformément à l'annexe 3a OEMéd		1, 2	II
<b>Documentation</b>			
1. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			
2. Formulaire <i>Déclaration complète</i> .			

E.110 Changement de la raison sociale et/ou de l'adresse d'un titulaire d'autorisation <sup>1</sup>	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1, 2	1	IA <sub>IN</sub>
<b>Conditions</b>			
1. Le titulaire de l'autorisation doit être la même personne morale.			

<sup>1</sup> Cette modification ne peut pas faire partie d'une demande multiple. Avec la demande de modification de l'autorisation d'exploitation à la suite d'un changement de raison sociale ou de domicile du titulaire de l'autorisation d'exploitation, Swissmedic déclenche une modification E.110 (voir aussi le guide complémentaire *Changement du nom ou du domicile du titulaire de l'autorisation*).

2. La modification E.110 est mise en œuvre après l'approbation de la demande de modification simultanée de la raison sociale ou du domicile de l'autorisation d'exploitation.

**Documentation**

1. « Requête d'autorisation d'exploitation – Formulaire de base Médicaments » (I-301-AA.05-A02), « Requête d'autorisation d'exploitation – Annexe Médicaments » (I-301-AA.05-A03 ; soumettre un formulaire par site) et « Requête d'autorisation d'exploitation – Annexe Changement de domicile / raison sociale » (I-301-AA.05-A04 ; partie intégrante de la demande de modification relative à l'autorisation d'exploitation).

**1.2 Q. Modifications concernant la qualité****1.2.1 Q.I. Principe actif****Q.I.a) Fabrication**

Q.I.a.1 Changement du site de fabrication d'une matière première ou d'un produit intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication d'un principe actif, ou changement de site de fabrication d'un principe actif (y compris, le cas échéant, les sites de contrôle de la qualité)	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
<b>Site de fabrication d'un principe actif ou d'une matière première ou d'un réactif ou d'un produit intermédiaire</b>			
a) Ajout ou remplacement d'un site responsable de la fabrication d'un principe actif ou d'un produit intermédiaire	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>
b) Ajout ou remplacement d'un site de fabrication d'un principe actif ou d'un produit intermédiaire qui nécessite une actualisation significative de la section de la documentation d'autorisation relative au principe actif concerné, p. ex. en cas d'application, par le fabricant proposé, d'une voie de synthèse ou des conditions de fabrication substantiellement différentes, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes du principe actif, comme le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité			II
c) Ajout ou remplacement d'un site de fabrication d'une matière première utilisée pour la fabrication d'un principe actif ou d'un réactif qui doit être mentionné dans la documentation d'autorisation	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
d) Ajout ou remplacement d'un site de fabrication - d'un principe actif biologique ou - d'une matière première biologique, d'un réactif, d'une matière première ou d'un produit intermédiaire utilisés dans la fabrication d'un principe actif biologique, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit fini ou - de matières nécessitant une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST			II
e) Ajout ou remplacement d'un nouveau fournisseur pour une matière première végétale ou d'un nouveau site de fabrication pour un principe actif végétal pour lequel la méthode d'obtention de la matière première végétale est identique ou différente (c.-à-d. obtention par culture ou cueillette sauvage)		1, 4, 5, 6, 7, 8	IB

<b>f) Ajout d'un site de fabrication du principe actif sur la base d'un DMF/ASMF</b>			<b>II</b>
<b>g) Ajout ou remplacement d'un site de fabrication responsable de la stérilisation du principe actif selon une méthode de la Pharmacopée européenne</b>		<b>1, 2, 4, 9</b>	<b>IB</b>
<b>h) Ajout ou remplacement d'un site de fabrication responsable de la micronisation du principe actif</b>	<b>2, 4</b>	<b>1, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<b>Contrôle de la qualité du principe actif ou de la matière première ou du produit intermédiaire</b>			
<b>i) Ajout ou remplacement d'un site de contrôle/d'essai de lots du principe actif, de la matière première ou du produit intermédiaire qui est utilisé lors de la fabrication du principe actif biologique, en appliquant une procédure analytique biologique, immunologique ou immunochimique</b>		<b>1, 9, 10</b>	<b>IB</b>
<b>j) Ajout ou remplacement d'un site de contrôle/d'essai de lots</b> - du principe actif, ou - du produit intermédiaire d'un principe actif, ou - de la matière première d'un principe actif biologique, qui réalise la procédure analytique physicochimique et/ou microbiologique	<b>5, 6</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Autres</b>			
<b>k) Ajout ou remplacement d'un site responsable du stockage de la banque de cellules primaires et/ou une banque de cellules de travail</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. Les spécifications et les procédures analytiques des matières premières sont identiques à celles qui ont déjà été approuvées. Pour les produits intermédiaires et les principes actifs, les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication et les procédures analytiques), le procédé de fabrication (y compris la taille des lots) et la voie de synthèse détaillée sont identiques à ceux qui ont déjà été approuvés. Pour les principes actifs végétaux, la provenance géographique, la fabrication de la matière première végétale/du principe actif végétal et le procédé de fabrication du principe actif végétal sont identiques à ceux qui ont déjà été approuvés.			
2. Le principe actif n'est pas une substance biologique ou stérile.			
3. Lorsque des matières d'origine humaine ou animale sont utilisées dans le procédé de fabrication, le fabricant ne recourt pas à un nouveau fournisseur nécessitant une évaluation de la sécurité virale ou de la conformité à l'actuelle <i>Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire</i> .			
4. La spécification de la dimension des particules du principe actif et la procédure analytique correspondante restent inchangées.			
5. Le transfert de méthode de l'ancien au nouveau site a été effectué avec succès.			
6. La procédure analytique n'est pas une procédure biologique/immunologique/immunochimique.			

7. Les conditions de stockage applicables à la banque de cellules primaires et/ou une banque de cellules de travail sont identiques à celles qui ont déjà été approuvées.

#### Documentation

1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris le formulaire *Renseignements concernant les fabricants* mis à jour, le cas échéant.
2. Déclaration du titulaire de l'autorisation (ou, le cas échéant, du titulaire du DMF/de l'ASMF) selon laquelle la matière première est identique à celle qui a déjà été approuvée (spécifications et procédures analytiques) et que la voie de synthèse, les procédures de contrôle de la qualité et les spécifications du principe actif et du produit intermédiaire qui est utilisé lors du procédé de fabrication du principe actif, sont identiques à celles qui ont déjà été approuvées.  
Pour les principes actifs végétaux : une déclaration selon laquelle la provenance géographique, la fabrication de la matière première végétale/du principe actif végétal et le procédé de fabrication du principe actif végétal sont identiques à ceux qui ont déjà été approuvés.
3. Soit un certificat EST de conformité à la Pharmacopée européenne pour toute nouvelle source de matière soit, le cas échéant, une preuve documentaire que la source spécifique de la matière à risque du point de vue de l'EST satisfait aux critères de l'actuelle *Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire*. Les indications suivantes doivent obligatoirement être fournies : nom du fabricant, espèce et tissu dont la matière est dérivée, pays d'origine des animaux sources, utilisation de la substance et acceptation précédente. Soumission d'un formulaire *Produits d'origine animale ou humaine* mis à jour en plus.
4. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) [ou trois lots (sauf justification contraire) pour les produits biologiques] du principe actif ou de la matière première du fabricant ou du site approuvé jusqu'à présent et proposé.
5. Le cas échéant, formulaire *Déclaration du responsable technique pour les fabricants étrangers* dûment complété et signé.
6. Le cas échéant, un engagement du fabricant du principe actif d'informer le titulaire de l'autorisation de tout changement dans le procédé de fabrication, les spécifications et les procédures analytiques du principe actif.
7. Pour les matières premières végétales : une comparaison détaillée des spécifications et des attributs de qualité critiques de la matière première végétale.  
Pour les principes actifs végétaux : une comparaison détaillée des spécifications et des attributs de qualité critiques [p. ex. en cas d'extraits : renvoi à la matière première végétale (y c. nom binomial et partie de la plante)], caractéristiques physiques, agent d'extraction (type et concentration), rapport drogue/extrait (DER) et procédé de fabrication (y c. une comparaison de toutes les étapes du procédé de fabrication sous forme de tableau).
8. Pour les fournisseurs de la matière première végétale : une attestation de certification GACP (bonnes pratiques agricoles et de récolte) du nouveau fournisseur (et une déclaration récente du responsable technique indiquant si le nouveau fournisseur participe aussi à la fabrication du principe actif végétal).
9. Le cas échéant, des justificatifs de contrôle de la conformité aux BPF du site (seulement s'il s'agit du fabricant du principe actif).
10. Les protocoles de transfert de la procédure analytique (dans lesquels les critères d'acceptation sont préalablement définis) de l'ancien site au nouveau site (ou au nouveau laboratoire d'essai).

Q.I.a.2 Changement dans le procédé de fabrication du principe actif, du produit intermédiaire d'un	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
--	----------------------	-------------------------	------

<b>principe actif ou de la matière première d'un principe actif biologique</b>			
a) <b>Modification mineure dans le procédé de fabrication</b>	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
b) <b>Modification majeure dans le procédé de fabrication, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit fini (*)</b>			II
c) <b>Changement de la provenance géographique d'une matière première végétale et/ou de la production d'une substance végétale</b>		1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
d) <b>Modification mineure de la partie confidentielle (<i>restricted part</i>) du DMF/de l'ASMF</b>		1, 2, 3, 6	IB
e) <b>Suppression d'un procédé de fabrication</b>	6, 7	1	IA
<b>Conditions</b>			
1. Aucune altération du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif ou des propriétés physico-chimiques.			
2. Pour les principes actifs chimiques : la voie de synthèse demeure inchangée, c'est-à-dire que les produits intermédiaires restent les mêmes et qu'il n'y a pas de nouveaux réactifs, catalyseurs ou solvants utilisés dans le procédé. Pour les principes actifs végétaux : la provenance géographique, la production de la matière première végétale ou de la substance végétale et la voie de fabrication du principe actif végétal restent inchangées Pour les principes actifs/matières premières/produits intermédiaires biologiques : les étapes du procédé de fabrication sont identiques et il n'y a aucun changement dans les paramètres de fabrication (paramètres critiques et non critiques du procédé et contrôles en cours de fabrication) ou dans les spécifications des matières premières, produits intermédiaires ou du principe actif. Pour tous : il n'y a pas de changement dans le produit fini.			
3. Les spécifications du principe actif ou des produits intermédiaires restent inchangées.			
4. Le cas échéant, la modification est entièrement décrite dans la partie ouverte du demandeur ( <i>Applicant's Part</i> ) du DMF/de l'ASMF.			
5. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité et n'est pas dû à des problèmes de sécurité ou de qualité.			
6. La suppression ne doit pas être motivée par des déviations critiques lors de la fabrication.			
7. Il faut que subsiste au moins un procédé de fabrication qui avait été approuvé précédemment.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation.			
2. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) du principe actif ou du produit intermédiaire fabriqués selon le procédé actuel et le procédé proposé.			
3. Copie des spécifications approuvées du principe actif.			
4. Une déclaration du titulaire de l'autorisation certifiant qu'une évaluation a été réalisée et que les modifications mineures n'ont aucune incidence sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du principe actif/produit fini [p. ex. modifications mineures de la description du procédé sans changement effectif du procédé, comme des détails des réactifs (tampon, préparation des milieux, etc.)]. S'il s'agit de matières premières ou de principes actifs végétaux, cette évaluation			

doit intégrer une comparaison détaillée des paramètres du procédé déterminant la qualité (p. ex. pour les extraits : durée de l'extraction, température, pression).	
5.	Pour les matières premières végétales : une attestation récente de certification GACP (bonnes pratiques agricoles et de récolte) et une attestation du titulaire de l'autorisation certifiant que le procédé de fabrication n'a pas changé.
6.	Déclaration du titulaire de l'autorisation (et, le cas échéant, du titulaire du DMF/de l'ASMF) ou du titulaire du DMF, selon laquelle il n'y a pas de modification qualitative ou quantitative du profil d'impuretés ou de modification des propriétés physico-chimiques, que la voie de synthèse reste la même et que les spécifications du principe actif ou des produits intermédiaires sont inchangées.
Remarque sur la modification Q.I.a.2.b): pour les principes actifs chimiques, cela concerne les changements essentiels dans la voie de synthèse ou dans les conditions de fabrication, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes du principe actif, telles que le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité.	

Q.I.a.3 Changement de la taille du lot (y compris le domaine de grandeur de la taille du lot) du principe actif ou d'un produit intermédiaire utilisé dans le procédé de fabrication d'un principe actif	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Augmentation de la taille de lot par rapport à celle approuvée initialement	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Réduction de la taille de lot par rapport à celle approuvée	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	1, 2, 3	IA
c) Toute modification de la taille de lot d'un principe actif / produit intermédiaire biologique nécessite une évaluation de la comparabilité.			II
d) La taille de lot pour un principe actif ou un produit intermédiaire biologique est augmentée / diminuée sans changement du procédé de fabrication (p. ex. duplication de la ligne de production).		1, 2, 4	IB

**Conditions**

- Les changements dans les étapes des procédés résultent uniquement du passage à une taille de lot d'échelle supérieure ou inférieure, p. ex. d'une installation de même type et de taille différente.
- Les résultats d'essais portant sur au moins deux lots conformes aux spécifications doivent être disponibles pour la taille de lot proposée.
- Le principe actif n'est pas une substance biologique.
- Le changement n'altère pas la reproductibilité du procédé.
- Le cas échéant, la modification est entièrement décrite dans la partie ouverte du demandeur (*Applicant's Part*) du DMF/de l'ASMF.
- Les spécifications du principe actif / des produits intermédiaires restent inchangées et la stratégie de contrôle des impuretés a été examinée et est toujours adaptée.
- Le principe actif n'est pas stérile.
- Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.

**Documentation**

- Mise à jour des documents d'autorisation.

- |  |
|--|
| 2. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots de production du principe actif ou du produit intermédiaire, fabriqués selon la taille de lot approuvée jusqu'à présent et selon la taille proposée. Des données d'analyse de trois lots (sauf justification contraire) de produits biologiques doivent être disponibles pour la taille de lots revendiquée.  |
| 3. Déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (et, le cas échéant, du titulaire du DMF/de l'ASMF) précisant que les changements dans les étapes de procédés résultent uniquement du passage à une taille de lot d'échelle supérieure ou inférieure, p. ex. d'une installation de même type et de taille différente, que le changement n'altère pas la reproductibilité du procédé, qu'il n'est pas le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication et n'est pas dû à des préoccupations relatives à la stabilité et que les spécifications du principe actif ou des substances intermédiaires restent les mêmes. |
| 4. Pour les principes actifs biologiques, une justification du fait qu'une évaluation de la comparabilité n'est pas nécessaire.  |

<b>Q.I.a.4 Changement dans les contrôles en cours de fabrication durant la fabrication du principe actif, du produit intermédiaire d'un principe actif ou de la matière première d'un principe actif biologique</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
<b>a) Modification mineure des limites des contrôles en cours de fabrication</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Ajout d'un nouveau contrôle et de nouvelles limites en cours de fabrication ainsi que de la procédure analytique correspondante</b>	<b>1, 2, 5, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<b>c) Suppression d'un contrôle en cours de fabrication non significatif ou obsolète</b>	<b>1, 2, 5, 7, 8</b>	<b>1, 2, 6</b>	<b>IA</b>
<b>d) Extension des limites approuvées des contrôles en cours de fabrication susceptibles d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du principe actif</b>			<b>II</b>
<b>e) Suppression d'un contrôle en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du principe actif</b>			<b>II</b>
<b>f) Modification d'une procédure analytique utilisée pour un contrôle en cours de fabrication</b>	<b>2, 4, 5, 9, 10</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>g) Remplacement d'un contrôle en cours de fabrication avec la procédure analytique correspondante</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IB</b>

**Conditions**

- Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites des contrôles en cours de fabrication (p. ex. au cours de la procédure d'autorisation ou d'une procédure de modification de type II).
- Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication et n'est pas dû non plus à un problème de sécurité ou de qualité (p. ex. à la nouvelle détection d'une impureté non qualifiée ou à une modification des limites de teneur totale en impuretés).
- Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
- La procédure analytique reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs (p. ex. un changement de longueur d'une colonne ou de température serait admis, mais pas de type de colonne ou de méthode).

5. Le cas échéant, le changement est entièrement décrit dans la partie ouverte ( <i>Applicant's Part</i> ) d'un ASMF ( <i>Active Substance Master File</i> ).
6. La nouvelle procédure analytique ne concerne ni une technique non standard inédite ni une technique standard utilisée de manière inédite.
7. Le contrôle en cours de fabrication n'est pas un attribut critique, p. ex. le dosage, la pureté, des impuretés (sauf si un solvant n'est plus utilisé lors de la fabrication du principe actif), des propriétés physiques critiques (p. ex. dimension des particules, densité en vrac ou après tassemement), l'essai d'identification ou la teneur en eau.
8. Le changement n'est pas lié à un remaniement de la stratégie de contrôle visant à minimiser les essais sur les paramètres et les attributs (critiques ou non critiques).
9. La nouvelle procédure analytique n'est pas une procédure biologique, immunologique ou immunochimique.
10. Des études appropriées ont été menées conformément aux lignes directrices applicables, qui montrent que la procédure analytique mise à jour est au moins équivalente à la procédure analytique précédente.

**Documentation**

1. Mise à jour des documents d'autorisation.
2. Comparaison des contrôles en cours de fabrication et des limites approuvés jusqu'à présent et proposés.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse non mentionnée dans la pharmacopée et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production du principe actif pour tous les attributs de spécification.
5. Justification du titulaire de l'autorisation ou du titulaire du DMF/de l'ASMF pour les nouvelles limites et les nouveaux contrôles en cours de fabrication.
6. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'autorisation ou le titulaire du DMF/de l'ASMF montrant que les contrôles en cours de fabrication ne sont pas significatifs ou qu'ils sont obsolètes.

Q.I.a.5 Changements dans le principe actif d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Remplacement de la ou des souches d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine			II

Q.I.a.6 Changements dans le principe actif d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 humain ou d'un autre vaccin susceptible de remédier à une urgence de santé publique	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Remplacement ou, avec l'approbation de Swissmedic, ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une région codante, ou d'une association de sérotypes, de souches, d'antigènes ou de régions codantes pour un vaccin contre le SARS-CoV-2 humain ou un autre vaccin susceptible de remédier à une urgence de santé publique			II

<b>b) Suppression d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une région codante, ou d'une association de sérotypes, de souches, d'antigènes ou de régions codantes pour un vaccin contre le SARS-CoV-2 humain ou un autre vaccin susceptible de remédier à une urgence de santé publique</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IB</b>
<b>Documentation</b>			
1. Déclaration selon laquelle la ou les présentations restantes du produit sont conformes aux instructions posologiques et à la durée de traitement figurant dans l'information professionnelle et que la suppression a fait l'objet d'un accord de principe avec Swissmedic.			
2. Mise à jour de la documentation d'autorisation.			
3. Déclaration selon laquelle le sérotype, la souche, l'antigène ou la région codante ne sont plus adaptés au regard de l'évolution épidémiologique du virus humain concerné et qu'ils peuvent donc être supprimés.			
4. Textes d'information sur le médicament remaniés.			

**Q.I.b) Contrôle du principe actif**

<b>Q.I.b.1 Changement de l'attribut de spécification et/ou des critères d'acceptation d'un principe actif ou d'une matière première, d'un réactif ou d'un produit intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication d'un principe actif</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
<b>a) Changement à l'intérieur des critères d'acceptation des spécifications pour un produit fini soumis à une procédure de libération des lots officielle</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>b) Changement à l'intérieur des critères d'acceptation des spécifications</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>c) Ajout d'un nouvel attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante et des critères d'acceptation</b>	<b>1, 2, 4, 5, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<b>d) Suppression d'un attribut de spécification non significatif ou obsolète</b>	<b>1, 2, 4, 7, 8</b>	<b>1, 2, 6</b>	<b>IA</b>
<b>e) Suppression d'un attribut de spécification susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du principe actif et/ou du produit fini</b>			<b>II</b>
<b>f) Modification en dehors des critères d'acceptation des spécifications approuvés pour le principe actif</b>			<b>II</b>
<b>g) Modification en dehors des critères d'acceptation des spécifications approuvés pour une matière première, un réactif ou des produits intermédiaires, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité globale du principe actif et/ou du produit fini</b>			<b>II</b>
<b>h) Modification en dehors des critères d'acceptation des spécifications approuvés pour une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire</b>		<b>1, 2, 4, 5</b>	<b>IB</b>

i) Modification d'un attribut de spécification du principe actif issu de la pharmacopée interne par un attribut d'une pharmacopée non officielle ou d'une pharmacopée d'un pays tiers lorsqu'il n'existe pas de monographie dans la Pharmacopée européenne ou dans la Pharmacopée helvétique		1, 2, 3, 4, 5	IB
j) Modification du marqueur analytique ou extension des valeurs limites spécifiées pour le marqueur analytique pour un principe actif végétal (« autres » extraits)		1, 2, 3, 4, 5	IB
k) Modification de l'intervalle de contrôle d'un attribut de spécification impliquant le passage d'un contrôle de routine à un « <i>skip testing</i> » / intervalle de contrôle périodique et inversement		1, 2, 7	IB
l) Remplacement d'un attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante		1, 2, 3, 4	IB
<b>Conditions</b>			
1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les critères d'acceptation des spécifications (p. ex. au cours de la procédure d'autorisation ou d'une procédure de modification de type II).			
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication et n'est pas dû non plus à un problème de sécurité ou de qualité (p. ex. une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).			
3. La procédure analytique reste la même.			
4. Le cas échéant, le changement est entièrement décrit dans la partie ouverte ( <i>Applicant's Part</i> ) d'un ASMF ( <i>Active Substance Master File</i> ).			
5. Quelle que soit la matière, la modification ne concerne pas une impureté génotoxique (y compris les nitrosamines). Si elle concerne le principe actif final, les spécifications d'une nouvelle impureté doivent se conformer à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée helvétique ; cela ne concerne pas les solvants résiduels, qui doivent être en conformité avec les limites ICH.			
6. La nouvelle procédure analytique ne concerne ni une technique non standard inédite ni une technique standard utilisée de manière inédite.			
7. Le changement n'est pas lié à un remaniement de la stratégie de contrôle visant à minimiser les essais sur des paramètres et des attributs (critiques ou non critiques).			
8. L'attribut de spécification n'est pas un attribut critique, p. ex. l'essai d'identification, le dosage, la pureté, des impuretés (sauf si un solvant n'est plus utilisé lors de la fabrication du principe actif), des propriétés physiques critiques (p. ex. polymorphie, dimension des particules, densité en vrac ou après tassemement) ou la teneur en eau.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation.			
2. Comparaison des spécifications approuvées jusqu'à présent et des spécifications proposées.			
3. Précisions sur la nouvelle procédure analytique et données de validation, le cas échéant.			
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production de la substance concernée pour tous les attributs de spécification (trois lots de production pour les produits biologiques, sauf justification contraire).			
5. Justification du titulaire de l'autorisation ou du titulaire du DMF/de l'ASMF pour le nouvel attribut de spécification et les critères d'acceptation.			

6. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'autorisation ou le titulaire du DMF/de l'ASMF montrant que l'attribut de spécification n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
7. Justification par le titulaire de l'autorisation (ou le titulaire du DMF/de l'ASMF) de la modification de l'intervalle de contrôle de l'attribut de spécification. Le passage d'un contrôle de routine à un <i>skip testing</i> /intervalle de contrôle périodique est justifié lorsque le procédé de fabrication est sous contrôle et étayé par une quantité suffisante de données rétrospectives qui concordent avec la spécification ou les directives applicables. Le passage d'un <i>skip testing</i> /intervalle de contrôle périodique à un contrôle de routine doit être étayé par des données analytiques démontrant que la spécification réexaminée périodiquement ne satisfait pas aux critères d'acceptation approuvés.

Q.I.b.2 Changement dans la procédure analytique pour un principe actif ou une matière première, un réactif utilisés ou un produit intermédiaire dans le procédé de fabrication d'un principe actif	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
<b>Changement de la procédure analytique pour le principe actif</b>			
a) Modification mineure d'une procédure analytique pour le principe actif	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Suppression d'une procédure analytique pour le principe actif lorsqu'une procédure alternative est déjà autorisée	4, 5	1	IA
c) Introduction, remplacement ou modification essentielle d'une procédure analytique biologique, immunologique ou immunochimique pour un principe actif			II
d) Autre modification d'une procédure analytique (y compris remplacement ou ajout) pour le principe actif		1, 2	IB
<b>Changement dans la procédure analytique pour une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication d'un principe actif</b>			
e) Modification mineure d'une procédure analytique pour une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
f) Suppression d'une procédure analytique pour une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire lorsqu'une procédure alternative est déjà autorisée	4, 5	1	IA
g) Introduction, remplacement ou modification d'une procédure analytique biologique, immunologique ou immunochimique pour une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication d'un principe actif		1, 2	IB
h) Autre modification d'une procédure analytique (y compris remplacement ou ajout) pour une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire	1, 2, 4, 6, 7	1, 2	IA
<b>Conditions</b>			

1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et ces études montrent que la procédure analytique actualisée est au moins équivalente à la procédure analytique approuvée à ce jour.
2. Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées et aucune nouvelle impureté non qualifiée n'a été mise en évidence.
3. La méthode d'analyse doit en principe rester la même (p. ex. changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
4. Le cas échéant, la modification est entièrement décrite dans la partie ouverte ( <i>Applicant's Part</i> ) du DMF/de l'ASMF.
5. Une procédure analytique alternative est déjà approuvée pour l'attribut de spécification.
6. La nouvelle procédure analytique ne concerne ni une technique non standard inédite ni une technique standard utilisée de manière inédite.
7. La procédure analytique n'est pas une procédure biologique, immunologique ou immunochimique.

**Documentation**

1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris une description de la méthode d'analyse, un résumé des données de validation et, le cas échéant, des spécifications révisées pour les impuretés.
2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que la procédure analytique proposée est équivalente à la procédure approuvée jusqu'à présent. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure analytique, sauf si la nouvelle procédure analytique est ajoutée comme procédure alternative à une procédure existante.

Q.I.b.3 Changement d'un étalon ou d'une préparation de référence interne pour un principe actif	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Remplacement d'un étalon ou d'une préparation de référence interne, non couvert par un protocole de qualification approuvé <sup>(1)</sup>			II
b) Remplacement d'un étalon ou d'une préparation de référence interne, non couvert par un protocole de qualification approuvé et pour lequel on dispose de résultats d'essais concernant la comparabilité entre l'étalon/la préparation de référence actuels et l'étalon/la préparation de référence proposés		1, 2	IB
c) Introduction d'un protocole de qualification pour la fabrication ou le remplacement d'un étalon ou d'une préparation de référence interne <sup>(2)</sup>			II
d) Modification essentielle d'un protocole de qualification pour la fabrication ou le remplacement d'un étalon ou d'une préparation de référence interne, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du principe actif			II
e) Autre modification du protocole de qualification pour la fabrication ou le remplacement d'un étalon ou d'une préparation de référence interne	1		IB

<b>Documentation</b>			
1. Documents mis à jour de la documentation d'autorisation, y compris d'une description de la fabrication et de la qualification du nouvel étalon de référence interne.			
2. Résultats d'essais comparatifs montrant que l'étalon de référence interne actuel et l'étalon demandé sont équivalents.			
(1) Remarque : les autres changements concernant un étalon ou une préparation de référence interne qui ne sont pas couverts par un protocole de qualification approuvé doivent être classés par analogie avec les modifications correspondantes pour un principe actif ou un produit fini biologique.			
(2) Remarque : l'approbation d'une modification du protocole de qualification habilité à introduire en conséquence un nouvel étalon ou une nouvelle préparation de référence, ou à prolonger la période de recontrôle ( <i>retest period</i> ) ou la durée de conservation conformément au protocole de qualification approuvé dans le cadre du système d'assurance-qualité. La soumission d'une demande de modification n'est plus nécessaire, à condition que tous les critères d'acceptation approuvés soient respectés.			

**Q.I.c) Système de fermeture du contenu**

<b>Q.I.c.1 Changement dans le conditionnement primaire du principe actif</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Changement dans le conditionnement primaire d'un principe actif non liquide</b>	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
b) <b>Changement dans le conditionnement primaire d'un principe actif liquide stérile</b>			II
c) <b>Changement dans le conditionnement primaire d'un principe actif liquide non stérile</b>		1, 2, 4, 5	IB
d) <b>Suppression d'un des conditionnements primaires autorisés du principe actif</b>	4	1	IA

**Conditions**

- Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes.
- Les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués dans au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois. Toutefois, si le conditionnement proposé est plus résistant que le conditionnement approuvé jusqu'à présent, il n'est pas nécessaire que les données de stabilité sur trois mois soient déjà disponibles. Ces études doivent être achevées et les données communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation ou de la période de recontrôle (*retest*).
- Le principe actif n'est pas un principe actif stérile ou biologique.
- Il doit rester au moins un conditionnement qui convient au stockage du principe actif dans les conditions approuvées.

**Documentation**

- Mise à jour des documents d'autorisation.
- Données adaptées sur le nouveau conditionnement (p. ex. données comparatives sur la perméabilité, p. ex. à O<sub>2</sub>, au CO<sub>2</sub>, à l'humidité). Le cas échéant, il faut fournir la preuve qu'il n'y a pas d'interaction entre le contenu et le matériau du conditionnement (p. ex. pas de migration de composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte de composants du produit dans le conditionnement), mais aussi confirmer que le matériau satisfait aux exigences

	applicables de la pharmacopée ou aux dispositions de l'ordonnance sur les matériaux et objets (RS 817.023.21).
3.	Déclaration par le titulaire de l'autorisation ou le titulaire du DMF/de l'ASMF que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et ainsi que, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les résultats disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront achevées et que les données concernées seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.
4.	Comparaison des spécifications approuvées jusqu'à présent et des spécifications proposées du conditionnement primaire, le cas échéant.
5.	Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront achevées et que les données seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la période de recontrôle ( <i>retest</i> ).

Q.I.c.2 Modification de l'attribut de spécification et/ou des critères d'acceptation pour le conditionnement primaire du principe actif	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Modification des critères d'acceptation des spécifications	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ajout d'un nouvel attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante	1, 2, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Suppression d'un attribut de spécification non significatif ou obsolète	1, 2, 6	1, 2, 5	IA
d) Remplacement d'un attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante		1, 2, 3	IB
<b>Conditions</b>			
1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les critères d'acceptation des spécifications (p. ex. au cours de la procédure d'autorisation ou d'une procédure de modification de type II), à moins qu'il n'ait été évalué précédemment et convenu dans le cadre d'une mesure de suivi.			
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication du matériau de conditionnement ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité durant le stockage du principe actif et n'est pas dû à un problème de sécurité ou de qualité.			
3. Tout changement doit rester dans le cadre des critères d'acceptation actuellement approuvés.			
4. La procédure analytique reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.			
5. La nouvelle procédure analytique ne concerne ni une technique non standard inédite ni une technique standard utilisée de manière inédite.			
6. La modification n'est pas liée à une révision de la stratégie de contrôle visant à minimiser la vérification des paramètres et des attributs (critiques ou non critiques).			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation.			
2. Comparaison des spécifications approuvées jusqu'à présent et des spécifications proposées.			

3. Précisions sur toute nouvelle procédure analytique et données de validation, le cas échéant.
4. Justification du titulaire de l'autorisation ou du titulaire du DMF/de l'ASMF pour le nouvel attribut de spécification et les critères d'acceptation.
5. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'autorisation ou le titulaire du DMF/de l'ASMF montrant que l'attribut de spécification n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.

<b>Q.I.c.3 Changement dans la procédure analytique pour le conditionnement primaire du principe actif</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) Modification mineure d'une procédure analytique approuvée	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Autre modification d'une procédure analytique (y compris remplacement ou ajout)	1, 3	1, 2	IA
c) Suppression d'une procédure analytique lorsqu'une procédure alternative est déjà autorisée	4	1	IA
<b>Conditions</b>			
1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure analytique actualisée est au moins équivalente à la procédure approuvée jusqu'à présent.			
2. La procédure analytique doit rester la même (p. ex. changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).			
3. La nouvelle procédure analytique ne concerne ni une technique non standard inédite ni une technique standard utilisée de manière inédite.			
4. Une procédure analytique est encore autorisée pour l'attribut de spécification.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris une description de la méthode d'analyse et un résumé des données de validation.			
2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que la procédure analytique proposée est équivalente à la méthode approuvée jusqu'à présent. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure analytique.			

<b>Q.I.c.4 Changement dans un élément de conditionnement secondaire du principe actif (y compris remplacement, ajout ou suppression) s'il apparaît dans la documentation d'autorisation</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
	1, 2, 3, 4	1	IA
<b>Conditions</b>			
1. Le conditionnement secondaire ne joue aucun rôle fonctionnel sur la stabilité du principe actif ou, s'il en joue un, il n'offre pas moins de protection que le conditionnement approuvé.			
2. L'élément modifié du conditionnement doit être adapté au stockage du principe actif dans les conditions approuvées.			
3. Le changement ne doit pas résulter de défauts critiques de l'élément de conditionnement précédent.			
4. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité durant le stockage du principe actif.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation.			

**Q.I.d) Stabilité**

<b>Q.I.d.1 Changement dans la période de recontrôle (retest) / de stockage ou dans les conditions de stockage du principe actif ou des produits intermédiaires utilisés lors de la fabrication d'un principe actif biologique</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
<b>a) Période de recontrôle / de stockage</b>			
<b>1. Réduction de la période de recontrôle (retest) / de stockage</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<b>2. Introduction d'une période de recontrôle (retest) / de stockage</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<b>3. Extension de la période de recontrôle (retest) / de stockage sur la base d'une extrapolation ou d'une modélisation de la stabilité non conformes aux lignes directrices applicables relatives à la stabilité</b>			<b>II</b>
<b>4. Extension de la période (retest) / de stockage sur la base de données en temps réel qui ne correspondent à aucun protocole de stabilité approuvé ou d'une extrapolation de données de stabilité conformément aux lignes directrices applicables relatives à la stabilité</b>		<b>1, 3</b>	<b>IB</b>
<b>5. Extension de la période de recontrôle (retest) / de stockage sur la base de données en temps réel totalement conformes au protocole de stabilité approuvé</b>	<b>2</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<b>b) Conditions de stockage</b>			
<b>1. Adoption de conditions de stockage plus restrictives</b>	<b>1, 3</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<b>2. Changement dans les conditions de stockage</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<b>c) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé</b>	<b>1, 4</b>	<b>1, 4</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.			
2. Des études de stabilité ont été menées conformément à un protocole de stabilité actuellement approuvé. Des données en temps réel sont soumises. Tous les lots satisfont à tout moment les spécifications prédéfinies. Aucune tendance inattendue n'a été observée.			
3. Les caractéristiques physiques du principe actif n'ont pas changé.			
4. Le changement ne porte pas sur un élargissement des critères d'acceptation relatifs aux paramètres testés, sur une suppression de paramètres indicatifs de stabilité ou sur une réduction de la fréquence des essais.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation. Le dossier doit inclure les résultats d'études de stabilité adaptées réalisées conformément aux lignes directrices applicables en matière de stabilité, sur trois lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production du principe actif ou du produit intermédiaire dans le matériau de conditionnement autorisé.			

2. Confirmation que les études de stabilité ont été effectuées conformément au protocole d'essai actuellement approuvé ; les études doivent montrer que les spécifications pertinentes approuvées sont encore respectées.
3. Copie des spécifications approuvées du principe actif.
4. Justification des changements proposés.

**Q.I.e) Instruments réglementaires supplémentaires**

<b>Q.I.e.1 Introduction d'un nouvel espace de conception ou extension d'un espace de conception approuvé pour le principe actif :</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Nouvel espace de conception pour une ou plusieurs étapes de fabrication du principe actif, y compris les contrôles en cours de fabrication et/ou les procédures analytiques en résultant</b>		1, 2, 3	II
b) <b>Nouvel espace de conception (<i>method operable design range, MODR</i>) pour une procédure analytique pour une matière première, un réactif, un produit intermédiaire et/ou le principe actif</b>		1, 2, 3	IB
c) <b>Modifications ou extension d'un espace de conception approuvé pour le principe actif et/ou une procédure analytique pour une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire</b>		1, 2, 3	IB

**Documentation**

1. L'espace de conception a été développé en conformité avec les lignes directrices scientifiques européennes et internationales applicables. Les résultats d'études portant, selon le cas, sur le développement du produit, du procédé et sur le développement analytique, y compris l'évaluation des risques et les études à plusieurs variables ou la modélisation du procédé, attestent que l'on dispose d'une compréhension systématique et mécanistique des propriétés des matières et des paramètres du procédé influant sur les caractéristiques critiques pour la qualité du principe actif.
2. Description de l'espace de conception sous la forme d'un tableau et/ou d'une équation mathématique, comprenant les variables (propriétés des matières et paramètres du procédé, selon le cas) avec leurs plages et les limites proposées.
3. Mise à jour des documents d'autorisation.

<b>Q.I.e.2 Introduction d'un protocole de gestion des modifications pour le principe actif après autorisation (PACMP)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
		1, 2, 3	II

**Documentation**

1. Description détaillée de la modification proposée.
2. Protocole de gestion des modifications pour le principe actif.
3. Mise à jour des documents d'autorisation.

<b>Q.I.e.3 Suppression d'un protocole de gestion des modifications approuvé (PACMP) pour le principe actif</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
	1	1, 2	IA

<b>Conditions</b>
1. La suppression du protocole de gestion des modifications approuvé pour le principe actif n'est pas la conséquence d'événements imprévus ni de résultats en dehors des spécifications au cours de la mise en œuvre des modifications décrites dans le protocole et n'a pas d'incidence sur les informations déjà approuvées dans la documentation.
<b>Documentation</b>
1. Justification de la suppression proposée.
2. Mise à jour des documents d'autorisation.

<b>Q.I.e.4 Changements apportés à un protocole de gestion des modifications approuvé (PACMP)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Changements majeurs apportés à un protocole de gestion des modifications approuvé</b>			II
b) <b>Changements mineurs apportés à un protocole de gestion des modifications approuvé, qui ne modifient pas la stratégie décrite dans le protocole</b>		1	IB
<b>Documentation</b>			
1. Déclaration selon laquelle les changements ne modifient pas la stratégie globale définie dans le protocole et ne vont pas au-delà du protocole actuellement approuvé.			

<b>Q.I.e.5 Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole de gestion des modifications approuvé (PACMP)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Mise en œuvre de changements prévus dans un PACMP au titre d'une modification de type IA</b>	1	1, 2, 3, 4	IA
b) <b>Mise en œuvre de changements prévus dans un PACMP au titre d'une modification de type IA<sub>IN</sub></b>	2	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>
c) <b>Mise en œuvre de changements prévus dans un PACMP au titre d'une modification de type IB</b>		1, 2, 3, 4	IB
<b>Conditions</b>			
1. Le changement proposé a été effectué en parfaite conformité avec le protocole de gestion des modifications approuvé, qui doit être notifié dans un délai de 12 mois après sa mise en œuvre.			
2. Le changement proposé a été effectué en parfaite conformité avec le protocole de gestion des modifications approuvé, qui doit être notifié immédiatement après sa mise en œuvre.			
<b>Documentation</b>			
1. Référence au protocole de gestion des modifications approuvé.			
2. Déclaration précisant que le changement est en conformité avec le protocole de gestion des modifications approuvé et que les résultats de l'étude répondent aux critères d'acceptation indiqués dans le protocole (*).			
3. Mise à jour des documents d'autorisation.			
4. Résultats des études menées en conformité avec le protocole de gestion des modifications approuvé.			
(*). Remarque : si les critères d'acceptation et/ou d'autres conditions énoncées dans le protocole ne sont pas remplies, la modification ne peut pas être mise en œuvre comme une modification entrant dans cette catégorie et doit être soumise comme une modification relevant de la catégorie correspondante sans PACMP.			

<b>Q.I.e.6 Introduction d'un document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) pour le principe actif</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>

**Documentation**

1. Le contenu du document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) a été élaboré en conformité avec les lignes directrices scientifiques européennes et internationales applicables. Résultats d'études sur le développement du produit, du procédé et le développement analytique (p. ex. l'interaction des différents paramètres, y compris l'évaluation des risques et les études à plusieurs variables, selon le cas), qui prouvent que l'on dispose d'une compréhension systématique et mécanistique des propriétés des matières et des paramètres du procédé influant sur les caractéristiques critiques pour la qualité du principe actif.
2. Le document sur le PLCM contient une description sous forme de tableau des propriétés des matières, des caractéristiques qualitatives et des paramètres du procédé (ou des paramètres de procédures analytiques), de leurs limites et plages demandées et des types de modifications futures.
3. Mise à jour des documents d'autorisation.

<b>Q.I.e.7 Changements concernant le principe actif en conformité avec un document de gestion du cycle de vie du produit approuvé</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
<b>a) Modification majeure du principe actif en conformité avec un document PLCM approuvé</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>
<b>b) Modification mineure du principe actif en conformité avec un document PLCM approuvé</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<b>c) Modification mineure du principe actif en conformité avec un document PLCM approuvé</b>	<b>2</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>d) Modification mineure du principe actif en conformité avec un document PLCM approuvé</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>

**Conditions**

1. La modification a été prévue dans le document de gestion du cycle de vie du produit comme une modification de type IA devant être notifiée dans un délai de 12 mois après sa mise en œuvre.
2. La modification a été prévue dans le document de gestion du cycle de vie du produit comme une modification de type IA<sub>IN</sub> devant être notifiée immédiatement après sa mise en œuvre.

**Documentation**

1. Synthèse et justification de la ou des modifications proposées, décrivant clairement la situation actuellement approuvée et la situation proposée, documents à l'appui.
2. Document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) mis à jour avec les changements dans les sections concernées.
3. Mise à jour des documents d'autorisation.

<b>Q.I.e.8 Changements dans un document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) pour le principe actif</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
<b>a) Modifications majeures d'un PLCM approuvé</b>			<b>II</b>
<b>b) Modifications mineures d'un PLCM approuvé</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>

**Documentation**

1. Synthèse et justification de la ou des modifications proposées décrivant clairement la situation actuellement approuvée et la situation proposée, documents à l'appui.
2. Document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) mis à jour avec les changements dans les sections concernées.
3. Mise à jour des documents d'autorisation.

### 1.2.2 Q.II. Produit fini

#### Q.II.a) Description et composition

Q.II.a.1 Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages, y compris remplacement ou ajout d'encre utilisées pour le marquage des médicaments	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Changements de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages	1, 2, 3, 4, 5	1	IA <sub>IN</sub>
b) Changements des lignes de sécabilité conçues pour une division en doses égales		1, 2	IB
<b>Conditions</b>			
1. Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit fini restent inchangées (sauf en ce qui concerne l'apparence).			
2. Toutes les encres doivent être conformes aux dispositions applicables de la législation sur les produits thérapeutiques.			
3. Les sillons décoratifs / lignes de sécabilité ne sont pas conçus pour une division en doses égales.			
4. Les marquages du produit servant à différencier les dosages ne doivent pas être complètement supprimés.			
5. Si le changement concerne également un médicament en co-marketing, ce changement (p. ex. gravure en creux ou en relief) doit être compatible avec le médicament en co-marketing ; voir le guide complémentaire <i>Autorisation d'un médicament en co-marketing</i> .			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris un schéma détaillé ou une description écrite de l'apparence actuelle et de la nouvelle apparence, ainsi que, le cas échéant, les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			
2. Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la Pharmacopée européenne, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques / du dosage correct.			

Q.II.a.2 Changement dans la forme ou les dimensions de la forme pharmaceutique	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Comprimés à libération immédiate, capsules, suppositoires ou ovules	1, 2, 3, 4	1, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables destinés à être divisés en doses égales		1, 2, 3, 4	IB
c) Ajout d'une nouvelle trousse pour préparation radiopharmaceutique avec un volume de remplissage différent			II
<b>Conditions</b>			

1. Le cas échéant, le profil de dissolution du produit fini reformulé est comparable à l'ancien. S'agissant des phytomédicaments, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit fini est comparable à l'ancien.
2. Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit fini restent inchangées (sauf dans la forme et les dimensions).
3. La composition qualitative ou quantitative ainsi que la masse moyenne restent inchangées.
4. La modification ne concerne pas des comprimés sécables destinés à être divisés en doses égales.
<b>Documentation</b>
1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris un schéma détaillé de la situation actuelle et de la situation proposée, ainsi que, le cas échéant, les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.
2. Données comparatives sur le profil de dissolution pour au moins un lot pilote dans les dimensions actuelles et les dimensions proposées (pas de différences significatives concernant la comparabilité ; voir la ligne directrice <i>Investigation of Bioequivalence</i> . Pour les phytomédicaments, des données comparatives sur la désagrégation peuvent également suffire.
3. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la ligne directrice applicable <i>Investigation of Bioequivalence</i> .
4. Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la Pharmacopée européenne, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques / du dosage correct.
Remarque concernant la modification Q.II.a.2.c : il est rappelé aux demandeurs que tout changement apporté au dosage du produit fini requiert la soumission d'une demande d'extension de l'autorisation.

Q.II.a.3 Changements dans la composition (excipients) du produit fini	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Changements dans les composants du système d'aromatisation ou de coloration			
1. Ajout, suppression ou remplacement	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Augmentation ou réduction	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Autres excipients			
1. Ajustements mineurs de la proportion d'excipients dans la composition quantitative du produit fini	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 6	IA
2. Changements qualitatifs ou quantitatifs concernant un ou plusieurs excipients, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité du produit fini (p. ex. des excipients biologiques ou un nouvel excipient impliquant l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale pour lesquelles une évaluation des données relatives à la sécurité virale ou au risque d'EST est requise)			II
3. Changement étayé par une étude de bioéquivalence			II

<b>4. Remplacement d'excipients par des excipients comparables disposant des mêmes caractéristiques fonctionnelles</b>		<b>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8</b>	<b>IB</b>
<b>Conditions</b>			
1. Il n'y a pas de changement dans les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (p. ex. du temps de désagrégation, du profil de dissolution).			
2. Tout ajustement mineur de la composition en vue de maintenir le poids total doit être effectué à l'aide d'un ou de plusieurs excipients qui constituent actuellement une grande part de la formulation du produit fini.			
3. La spécification du produit fini a été actualisée uniquement en ce qui concerne l'apparence / l'odeur / le goût ; le cas échéant, suppression d'un test d'identification.			
4. Les études de stabilité ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots) et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production ; le demandeur dispose (au moment de la mise en œuvre pour le type IA et au moment de la notification pour le type IB) de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et le profil de stabilité est similaire à la situation actuelle enregistrée. La garantie doit en outre être donnée que les études seront achevées et que les données seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation. De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.			
5. Tout nouveau composant proposé doit être conforme aux exigences applicables de la législation sur les denrées alimentaires (p. ex. ordonnance du DFI sur les additifs admis dans les denrées alimentaires [ordonnance sur les additifs, OAdd ; RS 817.022.31] et ordonnance du DFI sur les arômes et les additifs alimentaires ayant des propriétés aromatisantes utilisés dans ou sur les denrées alimentaires [ordonnance sur les arômes ; RS 817.022.41]).			
6. Les nouveaux composants ne doivent pas contenir de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale ou de conformité à l'actuelle <i>Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire</i> .			
7. Le changement n'a pas d'incidence sur la différenciation entre les dosages et n'a pas d'impact négatif sur l'acceptabilité du goût pour les formulations pédiatriques.			
8. Le profil de dissolution du nouveau produit fini, établi sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien (pas de différences significatives en termes de comparabilité ; voir la ligne directrice applicable <i>Investigation of Bioequivalence</i> ). S'agissant des phytomédicaments, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit fini est comparable à l'ancien.			
9. Le changement n'est pas la conséquence de problèmes de stabilité et/ou n'entraîne pas de risques potentiels pour la sécurité, notamment en termes de différenciation entre dosages.			
10. Le produit concerné n'est pas un produit fini biologique.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation, textes d'information sur le médicament et d'emballage révisés et formulaire <i>Déclaration complète</i> .			
2. Déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés), ainsi que, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les résultats disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront achevées et que les données concernées seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action			

corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.	
3.	Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront achevées et que les données seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.
4.	Soit un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne pour tout nouveau composant d'origine animale présentant un risque d'EST soit, le cas échéant, des justificatifs que la source spécifique du matériel à risque d'EST a été préalablement évaluée par Swissmedic et qu'elle est conforme au champ d'application de l'actuelle <i>Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire</i> . Les informations suivantes sont requises pour ces substances : nom du fabricant, espèce et tissu à partir desquels la substance est obtenue, pays de provenance des animaux sources et utilisation de la substance. Par ailleurs, formulaire <i>Produits d'origine animale ou humaine</i> actualisé.
5.	Le cas échéant, données démontrant que le nouvel excipient n'interfère pas avec les procédures analytiques des spécifications du produit fini.
6.	La justification du changement / du choix des excipients, etc. doit être apportée au moyen de données adéquates relatives au développement pharmaceutique (le cas échéant, en tenant compte des aspects liés à la stabilité et la préservation antimicrobienne).
7.	Pour les formes pharmaceutiques solides, données comparatives sur le profil de dissolution pour au moins deux lots à l'échelle pilote du produit fini dans la nouvelle et l'ancienne composition. Pour les phytomédicaments, des données comparatives sur la désagrégation peuvent également suffire.
8.	Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence selon la ligne directrice actuelle <i>Investigation of Bioequivalence</i> .

Q.II.a.4 Changement apporté à la masse de l'enrobage des formes pharmaceutiques à usage oral ou à la masse des capsules vides	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Forme pharmaceutique solide à usage oral	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes pour lesquelles l'enrobage ou la capsule vide est un facteur déterminant du mécanisme de libération		1, 3, 4, 5, 6	IB
c) Formes pharmaceutiques à libération modifiée ou prolongée pour lesquelles l'enrobage ou la capsule vide est un facteur déterminant du mécanisme de libération			II
<b>Conditions</b>			
1.	Le profil de dissolution du nouveau produit fini, déterminé sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien produit fini. S'agissant des phytomédicaments, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit fini est comparable à l'ancien.		
2.	L'enrobage n'est pas un facteur critique pour le mécanisme de libération ou le contrôle d'autres attributs de qualité.		
3.	Les spécifications du produit fini ont été actualisées uniquement en ce qui concerne la masse et les dimensions, le cas échéant.		

4. Les études de stabilité ont débuté dans des conditions ICH avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois, ainsi que la garantie que ces études seront achevées. Les données seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

#### Documentation

1. Mise à jour des documents d'autorisation.
2. Déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les résultats disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront achevées et que les données concernées seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée. De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.
3. Les résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois sont disponibles, tout comme une garantie que ces études seront achevées et que les données concernées seront soumises immédiatement à Swissmedic si des résultats se situent ou pourraient se situer en dehors des spécifications à l'issue de la durée de conservation approuvée (accompagnées d'une proposition d'action corrective).
4. Données comparatives d'analyse de lots et profils de dissolution de deux lots pilotes au moins du produit fini dans sa formulation actuelle et dans la formulation proposée. Pour les phytomédicaments dont la dissolution ne peut pas être contrôlée, il faut présenter des données comparatives sur la désagrégation.
5. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conforme à la version actuelle de la ligne directrice *Investigation of Bioequivalence*.
6. Déclaration selon laquelle l'actualisation de la spécification du produit fini concerne uniquement la masse et les dimensions.

<b>Q.II.a.5 Changement dans la concentration d'un médicament unidose à administrer en totalité par voie parentérale, lorsque la quantité de principe actif par dose unitaire (c'est-à-dire le dosage) reste inchangée</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
			<b>II</b>

<b>Q.II.a.6 Suppression du récipient contenant le solvant ou diluant dans l'emballage</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>

#### Documentation

1. Justification de la suppression, y compris informations sur les méthodes alternatives pour obtenir le solvant ou le diluant tel que requis pour une utilisation sûre et efficace du produit fini.
2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.

#### Q.II.b) Fabrication

<b>Q.II.b.1 Changement dans un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>

<b>fabrication du produit fini (à l'exclusion des sites de libération des lots et de contrôle/essai de lots)</b>			
a) Ajout ou remplacement d'un site responsable du conditionnement secondaire	1, 2	1, 7	IA <sub>IN</sub>
b) Ajout ou remplacement d'un site responsable du conditionnement primaire	1, 2, 3, 4	1, 2, 7, 8	IA <sub>IN</sub>
c) Ajout ou remplacement d'un site responsable de la fabrication de formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes			II
d) Ajout ou remplacement d'un site nécessitant une inspection initiale ou une inspection des BPF spécifique à un produit			II
e) Ajout ou remplacement d'un site responsable d'une ou de plusieurs étapes de fabrication du produit fini		1, 2, 4, 5, 6, 7, 8	IB
f) Ajout ou remplacement d'un site responsable de l'assemblage d'une composante dispositif médical d'un produit de combinaison non séparable (integral)		1, 2, 3, 4, 7	IB

**Conditions**

1. Le site est conforme aux BPF.
2. Le site doit disposer d'une autorisation correspondante (pour la fabrication de la forme pharmaceutique concernée ou du médicament concerné).
3. Le produit en question n'est pas un produit stérile.
4. Le cas échéant, il existe un plan de validation ou la validation de la production sur le nouveau site a été effectuée avec succès conformément au plan en vigueur sur au moins trois lots à l'échelle de production.

**Documentation**

1. Certificats de contrôle du respect des BPF par le fabricant.
2. Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante, la date de fabrication des lots ( $\geq 3$ ) utilisés dans l'étude de validation et les données de validation ou le plan de validation (schéma) seront présentés.
3. Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur un lot à l'échelle de production et deux lots à l'échelle pilote fabriqués selon le procédé de fabrication commercial (ou deux lots de production) et données comparatives sur les trois derniers lots du site précédent. Les données sur les deux lots de production suivants doivent être disponibles sur demande ou présentées (accompagnées d'une proposition d'action corrective) si les résultats sont en dehors des spécifications. Données d'analyse de trois lots (sauf justification contraire) du produit fini biologique, fabriqué par le fabricant/site actuel et le fabricant/site proposé.
5. Pour les formulations semi-solides et liquides dans lesquelles le principe actif est présent sous une forme non dissoute : données de validation appropriées incluant une imagerie microscopique de la distribution granulométrique et de la morphologie des particules, ou toute autre technique d'imagerie appropriée.
6. Formulaire *Déclaration du responsable technique pour les fabricants étrangers* complété et signé.
7. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris le formulaire *Renseignements concernant les fabricants* mis à jour.

8. Si le site de fabrication et le site de conditionnement primaire sont différents, les conditions de transport et de stockage en vrac doivent être précisées et validées.

Remarque :

Il convient de consulter le guide complémentaire *Conformité aux BPF des fabricants étrangers* pour connaître les exigences des BPF concernant les fabricants étrangers.

<b>Q.II.b.2 Changement de site de libération des lots et de contrôles/essais de lots du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) Ajout ou remplacement d'un site de contrôle/d'essai de lots sur lequel le produit fini est soumis à des procédures analytiques physico-chimiques et/ou microbiologiques	2, 3, 4, 5	1, 4	IA
b) Ajout ou remplacement d'un site de contrôle/d'essai de lots sur lequel le produit fini biologique est soumis à une procédure analytique biologique / immunologique / immunochimique		1, 4, 5	IB
c) Ajout ou remplacement d'un site responsable de la libération des lots			
1. Sans contrôle ou essai de lots	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA <sub>IN</sub>
2. Avec contrôle ou essai de lots, en appliquant des procédures analytiques physicochimiques et/ou microbiologiques pour le produit fini	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA <sub>IN</sub>
3. Avec contrôle ou essai de lots, en appliquant une procédure analytique biologique, immunologique ou immunochimique pour un produit fini biologique		1, 4, 5, 6	IB
<b>Conditions</b>			
1. Sans objet pour la Suisse.			
2. Le site dispose de l'autorisation correspondante.			
3. La procédure analytique n'est pas une procédure biologique/immunologique/immunochimique.			
4. Le transfert des méthodes de l'ancien au nouveau site ou au nouveau laboratoire d'essais a été effectué avec succès.			
5. Sans objet pour la Suisse.			
<b>Documentation</b>			
1. Certificats de contrôle du respect des BPF par le fabricant ou le laboratoire d'essais.			
2. Sans objet pour la Suisse.			
3. Sans objet pour la Suisse.			
4. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris le formulaire <i>Renseignements concernant les fabricants</i> mis à jour et, le cas échéant, les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			
5. Les protocoles de transfert de la procédure analytique (dans lesquels les critères d'acceptation sont préalablement définis) de l'ancien site au nouveau site (ou au nouveau laboratoire d'essais).			
6. Textes de l'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			

<b>Q.II.b.3 Changement dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris d'un intermédiaire utilisé dans la fabrication du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Changement mineur dans le procédé de fabrication</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</b>	<b>IA</b>
b) <b>Changement majeure dans le procédé de fabrication du produit fini, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit fini</b>			<b>II</b>
c) <b>Introduction d'une méthode non standard de stérilisation terminale</b>			<b>II</b>
d) <b>Introduction ou augmentation d'un surdosage utilisé pour le principe actif</b>			<b>II</b>
e) <b>Modification du temps de rétention et/ou des conditions de stockage d'un produit intermédiaire ou d'un produit en vrac qui est utilisé pour la fabrication du produit fini</b>		<b>1, 6, 10</b>	<b>IB</b>
<b>Conditions</b>			
1. Aucune modification du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif et des propriétés physico-chimiques.			
2. Le changement concerne une forme pharmaceutique à libération immédiate à usage oral ou une solution non stérile ; soit le changement concerne des paramètres non critiques du procédé, c'est-à-dire dont il a été considéré, dans le cadre d'une évaluation précédente de Swissmedic, qu'ils n'avaient pas de répercussions sur la qualité du produit fini (indépendamment du type du produit et/ou de la forme pharmaceutique).			
3. Le principe de fabrication, incluant les différentes étapes de fabrication, reste le même (p. ex. les produits intermédiaires) et il n'y a aucune modification des solvants utilisés dans le procédé de fabrication.			
4. Le procédé de fabrication actuellement approuvé doit être surveillé par des contrôles en cours de fabrication et aucun changement de ces contrôles (extension ou suppression de limites) n'est requis.			
5. Les spécifications du produit fini ou des produits intermédiaires restent inchangées.			
6. Le nouveau procédé de fabrication doit aboutir à un produit identique pour ce qui est de tous les aspects liés à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité.			
7. Les études de stabilité appropriées, réalisées conformément aux lignes directrices applicables, ont débuté sur au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production. La garantie est en outre donnée que ces études seront achevées et que les données seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
8. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité et n'est pas dû à des problèmes de sécurité ou de qualité.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris une comparaison du procédé de fabrication approuvé jusqu'à présent et du nouveau procédé.			
2. Pour les produits semi-solides et liquides dans lesquels le principe actif est présent sous une forme non dissoute : validation appropriée de la modification incluant une imagerie microscopique des particules destinée à rechercher les modifications visibles de morphologie et			

des données comparatives de la distribution granulométrique obtenues par une méthode appropriée.			
3.	Pour les formes pharmaceutiques solides : données concernant le profil de dissolution d'un lot de production représentatif et données comparatives sur les trois derniers lots fabriqués selon l'ancien procédé ; les données concernant les deux prochains lots de production doivent être disponibles sur demande ou présentées (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications. Pour les phytomédicaments, des données comparatives sur la désagrégation peuvent également suffire.		
4.	Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la ligne directrice applicable <i>Investigation of Bioequivalence</i> .		
5.	Pour les modifications de paramètres du procédé dont il a été considéré qu'elles n'avaient pas de répercussions sur la qualité du produit fini, il faut remettre une déclaration correspondante liée à l'évaluation des risques approuvée précédemment.		
6.	Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption.		
7.	Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots fabriqués selon le procédé actuel approuvé et selon le procédé proposé.		
8.	Déclaration que les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et que les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production. La garantie doit en outre être donnée que les études seront achevées et que les données seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.		
9.	Déclaration du titulaire de l'autorisation certifiant qu'une évaluation du ou des étapes du procédé de fabrication concernées a été réalisée et que la modification mineure n'a aucune incidence sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit fini.		
10.	Données de validation de la modification proposée du temps de rétention et/ou des conditions de stockage du produit intermédiaire ou du produit en vrac (au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production). La composition du récipient du produit intermédiaire ou du produit en vrac doit être décrite et les spécifications doivent être indiquées. En cas de soumission de données de lots à l'échelle pilote, un engagement à contrôler ces données sur des lots à l'échelle de production. Déclaration certifiant que la durée de conservation du produit fini a été fixée en conformité avec ce qui figure dans le document Note for guidance on start of shelf-life of the finished dosage form ou qu'elle est justifiée d'une autre manière.		

Q.II.b.4 Changement de la taille du lot (y compris la fourchette de tailles de lots) du produit fini	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Taille de lot jusqu'à 10 fois supérieure à la taille de lot initialement approuvée	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 3	IA
b) Jusqu'à 10 fois inférieure	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 3	IA
c) Le changement nécessite une évaluation de la comparabilité d'un produit fini biologique ou le changement de la taille du lot nécessite une nouvelle étude de bioéquivalence			II
d) Le changement concerne toutes les autres formes pharmaceutiques fabriquées selon un procédé de fabrication nouveau ou complexe			II

<b>e) Taille de lot plus de 10 fois supérieure/ ou inférieure à la taille de lot initialement approuvée</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>IB</b>
<b>f) La taille du lot pour un produit fini biologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé de fabrication (p. ex. duplication de la ligne de production)</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>IB</b>
<b>Conditions</b>			
1. Le changement n'altère pas la reproductibilité et/ou la consistance du produit.			
2. Le changement concerne des formes pharmaceutiques orales à libération immédiate ou des solutions non stériles.			
3. Les changements dans les étapes de procédés et/ou les contrôles en cours de fabrication doivent résulter uniquement de changements de la taille du lot, p. ex. d'une installation de taille différente.			
4. Il existe un plan de validation ou bien la validation de la fabrication a été effectuée avec succès selon le plan en vigueur sur au moins trois lots de production de la nouvelle taille proposée, conformément aux lignes directrices applicables.			
5. Le produit concerné n'est pas un produit fini biologique.			
6. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.			
7. La taille du lot n'est pas plus de 10 fois inférieure ou supérieure à la taille de lot prévue au moment de l'octroi de l'autorisation ou à celle qui a résulté d'une modification ultérieure non approuvée comme une modification de type IA.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation.			
2. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots de production fabriqués selon la taille de lot approuvée jusqu'à présent et selon la taille proposée. Des données d'analyse de trois lots (sauf justification contraire) du produit fini biologique doivent être disponibles pour la taille de lots proposée.			
3. Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots ( $\geq 3$ ) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués ou le plan de validation (schéma) sera présenté.			
4. Les résultats de la validation sont disponibles.			
5. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront achevées et que les données seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
6. Pour les produits finis biologiques, une justification du fait qu'une évaluation de la comparabilité n'est pas nécessaire.			

<b>Q.II.b.5 Changement dans les contrôles en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
<b>a) Modifications mineures des limites des contrôles en cours de fabrication</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>

<b>b) Ajout d'un nouveau contrôle avec de nouvelles limites ainsi que d'une procédure analytique correspondante</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<b>c) Suppression d'un contrôle en cours de fabrication non significatif ou obsolète</b>	<b>1, 2, 7, 9</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
<b>d) Suppression d'un contrôle en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini</b>			<b>II</b>
<b>e) Extension des limites approuvées appliquées en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini</b>			<b>II</b>
<b>f) Modification d'une procédure analytique utilisée pour un contrôle en cours de fabrication</b>	<b>2, 4, 6, 8</b>	<b>1, 7</b>	<b>IA</b>
<b>g) Remplacement d'un contrôle en cours de fabrication avec la procédure analytique correspondante</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IB</b>

**Conditions**

- Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les contrôles en cours de fabrication (p. ex. au cours de la procédure d'autorisation ou d'une procédure de modification de type II).
- Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité et n'est pas dû à un problème de sécurité ou de qualité, p. ex. à la détection d'une nouvelle impureté non qualifiée ou à un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés.
- Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
- La procédure analytique reste inchangée ou les changements qui y sont apportés sont mineurs (p. ex. un changement de longueur d'une colonne ou de température serait admis, mais pas de type de colonne ou de méthode).
- La nouvelle procédure analytique ne concerne ni une technique non standard inédite ni une technique standard utilisée de manière inédite.
- La procédure analytique n'est pas une procédure biologique, immunologique ou immunochimique.
- Le contrôle en cours de fabrication ne correspond pas à un attribut critique comme le dosage, la pureté, des impuretés (sauf si un solvant n'est plus utilisé dans la fabrication), des propriétés physiques critiques (p. ex. dimension des particules, densité en vrac ou après tassemement), l'essai d'identification (sauf s'il existe déjà un autre contrôle adapté) ou le contrôle microbiologique (sauf s'il n'est pas nécessaire pour la forme pharmaceutique spécifique).
- Des études adaptées conformes aux lignes directrices applicables ont été menées pour démontrer que la procédure analytique actualisée est au moins équivalente à l'ancienne procédure analytique.
- Le changement n'est pas lié à un remaniement de la stratégie de contrôle visant à minimiser le contrôle de paramètres et d'attributs (critiques ou non critiques).

**Documentation**

- Mise à jour des documents d'autorisation.
- Comparaison des limites et des contrôles en cours de fabrication approuvés jusqu'à présent et proposés.
- Précisions sur toute nouvelle procédure analytique et données de validation, le cas échéant.

4. Données d'analyse sur deux lots de production du produit fini pour tous les attributs de spécification.
5. Justification ou évaluation des risques montrant que le contrôle en cours de fabrication n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
6. Justification des nouvelles limites et des nouveaux contrôles en cours de fabrication.
7. Résultats d'études comparatives ou résultats d'analyses comparatives qui montrent que la procédure analytique actuelle et la procédure revendiquée sont équivalentes. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure analytique.

**Q.II.c) Contrôle des excipients**

<b>Q.II.c.1 Changement dans l'attribut de spécification et/ou les critères d'acceptation d'un excipient</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Changement à l'intérieur des critères d'acceptation approuvés des spécifications</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
b) <b>Ajout d'un nouvel attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante</b>	<b>1, 2, 5, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>	<b>IA</b>
c) <b>Suppression d'un attribut de spécification non significatif ou obsolète</b>	<b>1, 2, 3, 7</b>	<b>1, 2, 6</b>	<b>IA</b>
d) <b>Changement en dehors des critères d'acceptation approuvés des spécifications</b>			<b>II</b>
e) <b>Suppression d'un attribut de spécification, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité globale du produit fini</b>			<b>II</b>
f) <b>Remplacement de la spécification d'un excipient issu de la pharmacopée interne par une spécification d'une pharmacopée non officielle ou d'une pharmacopée d'un pays tiers lorsqu'il n'existe pas de monographie dans la Pharmacopée européenne ou dans la Pharmacopée helvétique</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>	<b>IB</b>
g) <b>Remplacement d'un attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante</b>		<b>1, 2, 3, 4, 7</b>	<b>IB</b>

**Conditions**

- Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les critères d'acceptation des spécifications (p. ex. au cours de la procédure d'autorisation ou d'une procédure de modification de type II).
- Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité et n'est pas dû à un problème de sécurité ou de qualité, p. ex. à la détection d'une nouvelle impureté non qualifiée ou à un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés.
- Le changement n'est pas lié à un remaniement de la stratégie de contrôle visant à minimiser le contrôle de paramètres ou d'attributs (critiques ou non critiques).
- La procédure analytique reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
- La nouvelle procédure analytique ne concerne ni une technique non standard inédite ni une technique standard utilisée de manière inédite.
- La modification ne concerne pas une impureté génotoxique.
- L'attribut de spécification ne correspond pas à un attribut critique comme le dosage, la pureté, des impuretés (sauf si un solvant n'est plus utilisé dans la fabrication des excipients), des

propriétés physiques critiques (p. ex. dimension des particules, densité en vrac ou après tassemement), l'essai d'identification (sauf s'il existe déjà un autre contrôle adapté), la teneur en eau ou le contrôle microbiologique (sauf s'il n'est pas nécessaire pour la forme pharmaceutique spécifique).

<b>Documentation</b>
1. Mise à jour des documents d'autorisation.
2. Comparaison des spécifications approuvées jusqu'à présent et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle procédure analytique et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production de l'excipient pour tous les attributs de spécification [trois lots de production (sauf justification contraire) pour les excipients biologiques ou de nouveaux excipients].
5. Le cas échéant, justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la ligne directrice applicable <i>Investigation of Bioequivalence</i> .
6. Justification ou évaluation des risques montrant que l'attribut n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
7. Justification du nouvel attribut de spécification et des critères d'acceptation.

<b>Q.II.c.2 Changement dans la procédure analytique pour un excipient</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) Modification mineure d'une procédure analytique approuvée	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Suppression d'une procédure analytique lorsqu'une procédure analytique alternative est déjà autorisée	4	1	IA
c) Introduction, remplacement ou modification essentielle d'une procédure analytique biologique/immunologique/ou immunochimique pour un excipient			II
d) Autres changements dans une procédure analytique (y compris remplacement ou ajout)		1, 2	IB

<b>Conditions</b>
1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et ces études montrent que la procédure analytique mise à jour est au moins équivalente à celle approuvée jusqu'à présent.
2. Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées et aucune nouvelle impureté non qualifiée n'a été mise en évidence.
3. La méthode d'analyse doit en principe rester la même (p. ex. changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
4. Une procédure analytique est encore approuvée pour l'attribut de spécification.

<b>Documentation</b>
1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris une description de la méthode d'analyse, un résumé des données de validation et des spécifications révisées.
2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que la procédure analytique proposée est équivalente à la procédure approuvée jusqu'à présent. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure analytique.

<b>Q.II.c.3 Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif présentant un risque d'EST, qui est utilisé lors de la fabrication du principe actif ou du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Modification de la source d'un excipient ou d'un réactif d'une matière présentant un risque d'EST par une matière d'origine végétale ou de synthèse</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
b) <b>Modification de la source d'un excipient ou d'un réactif rendant le risque de contamination aux EST improbable</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 3</b>	<b>IA</b>
c) <b>Modification de la source d'une matière présentant un risque d'EST ou introduction d'une matière présentant un risque d'EST pour laquelle aucun certificat EST de conformité à la Pharmacopée européenne n'a été délivré</b>			<b>II</b>
<b>Conditions</b>			
1. Les spécifications relatives à la libération et à la péremption de l'excipient et du produit fini restent inchangées.			
2. Le bon respect des conditions énoncées dans le document <i>Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products</i> doit être garanti.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour de la documentation d'autorisation.			
2. Déclaration du fabricant ou du titulaire de l'autorisation pour la matière attestant que celle-ci est purement d'origine végétale ou synthétique.			
3. Attestation confirmant l'équivalence des matières et qu'il n'y a aucune incidence sur la qualité du produit fini.			
<b>Q.II.c.4 Changement dans la synthèse, la fabrication ou l'obtention d'un excipient (s'il apparaît dans la documentation d'autorisation)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Modification mineure de la synthèse, de la fabrication ou de l'obtention d'un excipient</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
b) <b>Changement de site de fabrication ou dans la synthèse, la fabrication ou l'obtention de l'excipient, susceptible d'avoir des répercussions sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini</b>			<b>II</b>
c) <b>Suppression d'un procédé de fabrication d'un excipient</b>	<b>4, 5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
d) <b>Ajout ou remplacement d'un site responsable de la fabrication ou du contrôle d'un excipient si ces données doivent être décrites dans la documentation de l'autorisation</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>Conditions</b>			
1. La voie de synthèse, le procédé de fabrication et les spécifications sont identiques et il n'y a pas de changement dans le profil d'impuretés qualitatif et quantitatif (à l'exclusion des solvants			

résiduels, à condition qu'ils soient contrôlés conformément aux limites ICH), ni dans les propriétés physico-chimiques.
2. Les adjuvants sont exclus.
3. L'excipient n'est pas une substance biologique.
4. La suppression ne doit pas être motivée par des déviations critiques lors de la fabrication.
5. Il faut que subsiste au moins un procédé de fabrication qui avait été approuvé précédemment.
<b>Documentation</b>
1. Mise à jour des documents d'autorisation.
2. Données d'analyse de lots de l'excipient (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) [ou trois lots de production (sauf justification contraire) pour les produits biologiques] qui ont été fabriqués selon le procédé approuvé jusqu'à présent et selon le procédé proposé ou par le fabricant approuvé jusqu'à présent et par le fabricant proposé.
3. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins deux lots (échelle pilote minimale). Pour les phytomédicaments, des données comparatives sur la désagrégation peuvent également suffire.
4. Copie des spécifications approuvées et, le cas échéant, des nouvelles spécifications de l'excipient.

**Q.II.d) Contrôle du produit fini**

Q.II.d.1 Changement dans l'attribut de spécification et/ou les critères d'acceptation du produit fini	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Changement à l'intérieur des critères d'acceptation des spécifications approuvés	1, 2, 4	1, 2	IA
b) Changement à l'intérieur des critères d'acceptation des spécifications approuvés pour un produit fini qui est soumis à une procédure de libération des lots officielle	1, 2, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
c) Ajout d'un nouvel attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante et les critères d'acceptation	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
d) Suppression d'un attribut de spécification non significatif ou obsolète (p. ex. suppression de l'odeur, du goût ou d'un essai d'identification d'une matière colorante ou aromatisante)	1, 2, 3, 7	1, 2, 5	IA
e) Modification en dehors des critères d'acceptation des spécifications du produit fini			II
f) Suppression d'un attribut de spécification, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité globale du produit fini			II
g) Adaptation de la documentation d'autorisation en vue de se conformer aux dispositions d'une monographie générale actualisée de la Pharmacopée européenne (*)	1, 2, 4, 6	1, 2	IA <sub>IN</sub>
h) Introduction de la méthode Ph. Eur. 2.9.40 (Uniformité des unités de dosage) pour remplacer la méthode actuellement autorisée,	1, 2, 8	1, 2, 4	IA

<b>soit Ph. Eur. 2.9.5 (Uniformité de masse), soit Ph. Eur. 2.9.6 (Uniformité de teneur)</b>			
i) <b>Changement de l'intervalle de contrôle d'un attribut de spécification, d'un contrôle de routine à un <i>skip testing</i> / intervalle de contrôle périodique et inversement</b>		1, 2, 7	IB
j) <b>Remplacement d'un attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante</b>		1, 2, 3, 4, 6	IB
<b>Conditions</b>			
1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les critères d'acceptation des spécifications (p. ex. au cours de la procédure d'autorisation ou d'une procédure de modification de type II), à moins que la documentation à l'appui n'ait déjà été évaluée et approuvée dans le cadre d'une autre procédure.			
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité et n'est pas dû à des problèmes de sécurité ou de qualité, p. ex. une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les critères d'acceptation de la teneur totale en impuretés.			
3. Le changement n'est pas lié à un remaniement de la stratégie de contrôle visant à minimiser le contrôle de paramètres et d'attributs (critiques ou non critiques).			
4. La procédure analytique reste la même.			
5. La nouvelle procédure analytique ne concerne ni une technique non standard inédite ni une technique standard utilisée de manière inédite.			
6. La modification ne concerne pas les impuretés (y compris génotoxiques) ou la dissolution.			
7. L'attribut de spécification ou la demande concernant la forme pharmaceutique spécifique ne porte pas sur un attribut critique comme l'identification, le dosage, la pureté, des impuretés (sauf si un solvant n'est plus utilisé dans la fabrication du produit fini), des propriétés physiques critiques (p. ex. dureté et friabilité pour les comprimés non enrobés, dimensions), un essai requis pour la forme pharmaceutique concernée selon les prescriptions générales de la Pharmacopée européenne ( <i>General Notices</i> ) ou une demande de <i>skip testing</i> .			
8. Le contrôle proposé est pleinement conforme au tableau 2.9.40.-1 de la Ph. Eur. (monographie 2.9.40) et n'inclut pas la proposition alternative de contrôle de l'uniformité des unités de dosage par la variation de masse au lieu du contrôle par l'uniformité de la teneur lorsque cette dernière est spécifiée dans le tableau 2.9.40.-1.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation.			
2. Comparaison des spécifications approuvées jusqu'à présent et des spécifications proposées.			
3. Précisions sur toute nouvelle procédure analytique et données de validation, le cas échéant.			
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini pour tous les attributs de spécification (trois lots de production pour les produits biologiques, sauf justification contraire).			
5. Justification ou évaluation des risques montrant que l'attribut n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.			
6. Justification du nouvel attribut de spécification et des critères d'acceptation.			
7. Justification par le titulaire de l'autorisation de la modification de l'intervalle de contrôle du l'attribut de spécification. Le passage d'un contrôle de routine à un <i>skip testing/intervalle de contrôle périodique</i> est justifié lorsque le procédé de fabrication est sous contrôle et étayé par une quantité suffisante de données rétrospectives qui concordent avec la spécification. Le passage d'un <i>skip testing/intervalle de contrôle périodique</i> à un contrôle de routine doit être			

étayé par des données analytiques démontrant que la spécification réexaminée périodiquement ne satisfait pas aux critères d'acceptation approuvés.

(\*) Remarque : il n'est pas nécessaire d'informer Swissmedic de l'édition d'une monographie générale actualisée de la Pharmacopée européenne ou de la Pharmacopée helvétique s'il est fait référence à « l'édition actuelle » dans les documents d'autorisation d'un produit fini autorisé. Cette modification s'applique donc aux cas dans lesquels aucune référence à une monographie actualisée de la pharmacopée ne figurait dans les documents d'autorisation ; la modification vise expressément à introduire la référence à la version actualisée.

<b>Q.II.d.2 Changement dans la procédure analytique pour le produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
<b>a) Modification mineure d'une procédure analytique approuvée</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Suppression d'une procédure analytique lorsqu'une procédure alternative est déjà autorisée</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>c) Introduction, remplacement ou modification essentielle d'une procédure analytique biologique, immunologique ou immunochimique pour un produit fini</b>			<b>II</b>
<b>d) Autre modification d'une procédure analytique (y compris remplacement ou ajout)</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>e) Adaptation de la procédure analytique pour se conformer à la monographie générale actualisée de la Pharmacopée européenne</b>	<b>2, 3, 5, 6</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>f) Changement pour se conformer à la Pharmacopée européenne et supprimer la référence à la procédure analytique interne obsolète ainsi que le numéro de cette procédure analytique</b>	<b>2, 3, 5, 6</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et ces études montrent que la procédure analytique actualisée est au moins équivalente à la procédure analytique approuvée jusqu'à présent.			
2. Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées et aucune nouvelle impureté non qualifiée n'a été mise en évidence.			
3. La méthode d'analyse doit en principe rester la même (p. ex. changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).			
4. Une procédure analytique alternative est déjà approuvée pour l'attribut de spécification.			
5. La procédure analytique autorisée fait déjà référence à la monographie générale de la Pharmacopée européenne ; les changements sont mineurs par leur nature et nécessitent une actualisation du dossier technique.			
6. La procédure analytique n'est pas une procédure biologique/immunologique/immunochimique.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris une description de la méthode d'analyse, un résumé des données de validation et des spécifications révisées.			
2. Résultats comparatifs de la validation ou, dans les cas justifiés, résultats d'une analyse comparative montrant que la procédure analytique proposée est équivalente à la procédure approuvée jusqu'à présent. Cette exigence ne s'applique pas à l'ajout d'une nouvelle procédure			

analytique, sauf si la nouvelle procédure analytique est ajoutée comme procédure alternative à une procédure existante.

<b>Q.II.d.3 Modifications liées à un essai de libération en temps réel pendant la fabrication du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
<b>a) Introduction, remplacement ou modification essentielle d'un essai de libération en temps réel</b>			<b>II</b>

**Q.II.e) Système de fermeture du contenant**

<b>Q.II.e.1 Changement dans le conditionnement primaire du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
<b>a) Changement dans la composition qualitative et quantitative d'un contenant approuvé</b>			
<b>1. Formes pharmaceutiques solides</b>	<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>1, 2, 3, 5</b>	<b>IA</b>
<b>2. Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles</b>		<b>1, 2, 4, 5</b>	<b>IB</b>
<b>3. Produits finis liquides stériles</b>			<b>II</b>
<b>4. Le changement concerne un conditionnement moins protecteur associé à des modifications dans les conditions de stockage et/ou une réduction de la durée de conservation</b>			<b>II</b>
<b>b) Changement de type de contenant ou ajout d'un nouveau contenant</b>			
<b>1. Formes pharmaceutiques solides, semi-solides et liquides non stériles</b>		<b>1, 2, 4, 5</b>	<b>IB</b>
<b>2. Produits finis stériles</b>			<b>II</b>
<b>c) Suppression d'un contenant</b>			
<b>1. Suppression d'un contenant de conditionnement primaire n'entraînant pas la suppression totale d'un dosage ou d'une forme pharmaceutique</b>	<b>4</b>	<b>1, 6</b>	<b>IA</b>

**Conditions**

- Le changement concerne uniquement le même type de conditionnement/de contenant (p. ex. passage d'un blister à un autre blister).
- Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes.
- Les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués dans au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois. Toutefois, si le conditionnement proposé est plus résistant que le conditionnement approuvé jusqu'à présent (p. ex. un blister plus épais), il n'est pas nécessaire que les données de stabilité sur trois mois soient déjà disponibles. Ces études doivent être achevées et les données communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.
- Les présentations restantes du produit doivent être adaptées aux instructions posologiques et à la durée de traitement mentionnées dans l'information professionnelle.
- Le produit fini n'est pas un produit fini biologique.

6. Le produit fini n'est pas stérile.
<b>Documentation</b>
<p>1. Mise à jour des documents d'autorisation et, le cas échéant, révision des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage.</p> <p>2. Données adaptées sur le nouveau conditionnement (données comparatives sur la perméabilité, p. ex. à l'O<sub>2</sub>, au CO<sub>2</sub>, à l'humidité). Il convient, le cas échéant, de prouver qu'il n'existe pas d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (p. ex. pas de migration de composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte de composants du produit dans le conditionnement), y compris la confirmation que le matériau satisfait aux exigences pertinentes de la pharmacopée ou de l'ordonnance du DFI sur les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires (ordonnance sur les matériaux et objets ; RS 817.023.21).</p> <p>3. Déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les résultats disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront achevées et que les données concernées seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.</p> <p>4. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront achevées et que les données seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.</p> <p>5. Comparaison des spécifications approuvées jusqu'à présent et des spécifications proposées du conditionnement primaire, le cas échéant.</p> <p>6. Explication justifiant que les tailles d'emballage restantes correspondent aux instructions posologiques et à la durée de traitement approuvées dans l'information professionnelle et qu'elles sont appropriées.</p>
Remarque sur Q.II.e.1.b) : il est rappelé aux demandeurs que tout changement conduisant à une « nouvelle forme pharmaceutique » requiert la soumission d'une demande d'extension de l'autorisation.

Q.II.e.2 Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire) du produit fini	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Produits finis non stériles	1, 2, 3	1, 3	IA
b) Produits finis stériles		1, 2, 3	IB
<b>Conditions</b>			
<p>1. Pas de changement dans la composition qualitative ou quantitative du contenant.</p> <p>2. Le changement ne concerne pas un élément essentiel du matériau de conditionnement affectant, l'administration, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.</p> <p>3. En cas de modification de l'espace libre (<i>head space</i>) ou du rapport surface/volume, des études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production ; en outre, le demandeur dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois. La garantie est également donnée que ces études seront achevées et que les données seront communiquées immédiatement à Swissmedic</p>			

(accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
<b>Documentation</b>			
<p>1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris une description, un schéma détaillé et la mention de la composition du matériau de fermeture ainsi que, le cas échéant, les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.</p> <p>2. Des études de revalidation ont été réalisées dans le cas de produits stériles. Les numéros des lots utilisés dans les études de revalidation doivent être indiqués, le cas échéant.</p> <p>3. En cas de modification de l'espace libre (<i>head space</i>) ou du rapport surface/volume, une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre pour une notification de type IA et au moment de la soumission pour une notification de type IB, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité (résultats d'études de stabilité sur trois mois au moins pour un lot au minimum à l'échelle pilote ou de production) et que les résultats disponibles n'indiquaient pas de problème. En outre, garantie doit être donnée que les études seront achevées et que les données seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.</p>			

Q.II.e.3 Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement ( primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini (p. ex. couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules)	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Changement qui a une incidence sur les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) Changement qui n'a aucune incidence sur les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage	1	1	IA
<b>Conditions</b>			
1. Le changement ne concerne aucun élément du matériau de conditionnement affectant l'administration, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation et, le cas échéant, révision des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage.			

Q.II.e.4 Modification des attributs de spécification et/ou des critères d'acceptation pour le conditionnement primaire du produit fini	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Changement des critères d'acceptation des spécifications	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ajout d'un attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante	1, 2, 5	1, 2, 3, 5	IA
c) Suppression d'un attribut de spécification non significatif ou obsolète	1, 2, 6	1, 2, 4	IA
d) Remplacement d'un attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante		1, 2, 3	IB

<b>Conditions</b>
1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (p. ex. au cours de la procédure d'autorisation ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité et n'est pas dû à un problème de sécurité ou de qualité.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des critères d'acceptation actuels approuvés.
4. La procédure analytique reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle procédure analytique ne concerne ni une technique non standard inédite ni une technique standard utilisée de manière inédite.
6. Le changement n'est pas lié à un remaniement de la stratégie de contrôle visant à minimiser le contrôle de paramètres et d'attributs (critiques ou non critiques).
<b>Documentation</b>
1. Mise à jour des documents d'autorisation.
2. Comparaison des spécifications approuvées jusqu'à présent et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle procédure analytique et données de validation, le cas échéant.
4. Justification ou évaluation des risques montrant que l'attribut de spécification n'est pas significatif ou obsolète.
5. Justification du nouvel attribut de spécification et des critères d'acceptation.

<b>Q.II.e.5 Changement dans la procédure analytique pour le conditionnement primaire du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) Modification mineure d'une procédure analytique approuvée	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Autres modifications d'une procédure analytique (y compris remplacement ou ajout)	1, 3	1, 2	IA
c) Suppression d'une procédure analytique lorsqu'une procédure analytique alternative est déjà autorisée	4	1	IA

<b>Conditions</b>
1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et ces études montrent que la procédure analytique actualisée est au moins équivalente à celle approuvée jusqu'à présent.
2. La méthode d'analyse doit en principe rester la même (p. ex. changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
3. La nouvelle procédure analytique ne concerne ni une technique non standard inédite ni une technique standard utilisée de manière inédite.
4. Une procédure analytique est encore approuvée pour l'attribut de spécification.
<b>Documentation</b>
1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris une description de la méthode d'analyse et un résumé des données de validation.
2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que la procédure analytique proposée est équivalente à la méthode approuvée jusqu'à présent. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure analytique.

<b>Q.II.e.6 Changement de la taille de l'emballage du produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) Introduction d'une nouvelle taille d'emballage ou changement du nombre d'unités (p. ex. comprimés, ampoules) dans un emballage	Cette modification doit être présentée au titre d'une modification réglementaire E.102		
1. Modification dans les limites des tailles d'emballage actuellement approuvées			
2. Modification en dehors des limites des tailles d'emballage actuellement approuvées			
b) Suppression d'une ou de plusieurs tailles d'emballage	Cette modification doit être présentée au titre d'une modification réglementaire E.103		
c) Changement du poids / volume de remplissage de produits finis stériles multidoses (ou unidoses, utilisation partielle) à usage parentéral			II
d) Changement du poids / volume de remplissage de médicaments multidoses (ou unidoses, utilisation partielle) à usage non parentéral		1, 2, 3	IB
e) Ajout ou changement d'un conditionnement calendrier pour une taille d'emballage qui est déjà autorisée selon la documentation d'autorisation	Cette modification doit être présentée au titre d'une modification réglementaire E.102.		
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation et, le cas échéant, des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			
2. Justification de la taille d'emballage nouvelle/restante, indiquant que la taille nouvelle/restante est compatible avec les instructions posologiques et la durée de traitement, telles qu'approuvées dans l'information professionnelle.			
3. Déclaration selon laquelle des études de stabilité seront menées conformément aux lignes directrices applicables pour les produits dont les paramètres de stabilité risquent d'être affectés ; données à déclarer (accompagnées d'une proposition d'action corrective) uniquement si elles sont en dehors des spécifications.			
Remarque concernant les modifications Q.II.e.6.c) et d) : il est rappelé aux demandeurs que tout changement apporté au dosage du produit fini requiert la soumission d'une demande d'extension de l'autorisation.			

<b>Q.II.e.7 Changement du fabricant, du procédé de stérilisation ou du fournisseur d'éléments de conditionnement (si mentionné dans la documentation d'autorisation)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) Remplacement ou ajout d'un fabricant ou d'un fournisseur	1, 2, 3, 4	1, 2	IA

<b>b) Ajout ou remplacement d'un site responsable de la stérilisation d'éléments de conditionnement, et/ou changement dans le procédé de stérilisation</b>		<b>3, 4</b>	<b>IB</b>
<b>Conditions</b>			
1. Pas de suppression d'un composant du conditionnement.			
2. La composition qualitative et quantitative des éléments de conditionnement et les spécifications de conception restent les mêmes.			
3. Les spécifications et la procédure analytique de contrôle de la qualité sont au moins équivalentes.			
4. Le cas échéant, la méthode et les conditions de stérilisation restent identiques.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation.			
2. Le cas échéant, comparaison des spécifications actuelles et des spécifications proposées.			
3. Description de la méthode de stérilisation et du cycle de stérilisation. Une validation du cycle de stérilisation doit être présentée lorsque les conditions de référence indiquées dans la Ph. Eur. ne sont pas appliquées.			
4. Justificatif démontrant que la stérilisation a été réalisée et validée selon les BPF et/ou les normes ISO applicables, en conformité avec le document <i>Guideline on sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container</i> .			

<b>Q.II.e.8 Changement dans un élément du conditionnement secondaire du produit fini (y compris remplacement ou ajout) s'il apparaît dans la documentation d'autorisation</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>

<b>Conditions</b>			
1. Le conditionnement secondaire ne joue aucun rôle fonctionnel sur la stabilité du produit fini ou, s'il en joue un, il n'offre pas moins de protection que le conditionnement approuvé.			
2. L'élément modifié du conditionnement doit être adapté au stockage du produit fini dans les conditions approuvées.			
3. Le changement ne doit pas résulter de défauts critiques des éléments du conditionnement précédent.			
4. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou du stockage du produit fini.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour de la documentation d'autorisation.			

<b>Q.II.f) Stabilité</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
<b>Q.II.f.1 Changement de la durée de conservation ou des conditions de stockage du produit fini</b>			
<b>a) Réduction de la durée de conservation du produit fini</b>			
<b>1. Tel que conditionné pour la vente</b>	<b>1, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>2. Après ouverture</b>	<b>1, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>3. Après dilution ou reconstitution</b>	<b>1, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>

<b>b) Extension de la durée de conservation du produit fini</b>			
1. Tel que conditionné pour la vente (sur la base de données en temps réel totalement conformes au protocole de stabilité approuvé)	3, 4, 5	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
2. Après ouverture (sur la base de données en temps réel)		1, 2, 3	IB
3. Après dilution ou reconstitution (sur la base de données en temps réel)		1, 2, 3	IB
4. Extension de la durée de conservation du produit fini sur la base d'une extrapolation ou d'une modélisation de la stabilité non conforme aux lignes directrices relatives à la stabilité applicables			II
5. Extension de la durée de conservation du produit fini sur la base d'une extrapolation des données de stabilité conforme aux lignes directrices relatives à la stabilité applicables		1, 2, 3	IB
<b>c) Changement des conditions de stockage d'un produit fini biologique</b>			II
<b>d) Changement des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué</b>		1, 2, 3	IB
<b>e) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé pour le produit fini</b>	1, 2	1, 4	IA

**Conditions**

- Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.
- Le changement ne porte pas sur un élargissement des critères d'acceptation relatifs aux paramètres testés, sur une suppression de paramètres indicatifs de stabilité ou sur une réduction de la fréquence des essais.
- Des études de stabilité ont été menées conformément à un protocole de stabilité actuellement approuvé. Des données en temps réel sont soumises. Tous les lots satisfont à tout moment aux spécifications prédéfinies. Aucune tendance inattendue n'a été observée.
- Le produit n'est pas un produit fini biologique.
- Le produit est un comprimé pelliculé à libération immédiate.
- Le cas échéant, le produit n'est pas référencé dans l'*Union list of critical medicine* ou dans l'ordonnance sur le bureau de notification pour les médicaments vitaux à usage humain (RS 531.215.32).

**Documentation**

- Mise à jour des documents d'autorisation. Les données concernées doivent contenir les résultats des études de stabilité appropriées en temps réel réalisées conformément aux lignes directrices applicables en matière de stabilité sur trois lots à l'échelle pilote (\*) du produit fini dans le matériau de conditionnement autorisé et/ou deux lots après ouverture ou reconstitution. Le cas échéant, il faudra inclure les résultats d'essais microbiologiques appropriés.
- Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.
- Copie des spécifications approuvées relatives à la péremption du produit fini et, le cas échéant, des spécifications concernant le produit après dilution/reconstitution ou ouverture.
- Justification des changements proposés.

(\*) Des lots à l'échelle pilote peuvent être acceptés moyennant l'engagement de vérifier la durée de conservation sur les lots à l'échelle de production.

**Q.II.g) Instruments réglementaires supplémentaires**

<b>Q.II.g.1 Introduction d'un nouvel espace de conception ou extension d'un espace de conception approuvé pour le produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Nouvel espace de conception pour une ou plusieurs étapes de fabrication du produit fini, y compris les contrôles en cours de fabrication et/ou les procédures analytiques en résultant</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>
b) <b>Nouvel espace de conception (<i>method operable design range</i>, MODR) pour une procédure analytique pour un excipient, un produit intermédiaire et/ou le produit fini</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
c) <b>Modifications ou extension d'un espace de conception approuvé pour le produit fini et/ou une procédure analytique pour les excipients / produits intermédiaires et/ou le produit fini pour les excipients / produits intermédiaires et/ou le produit fini</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>

**Documentation**

1. L'espace de conception a été développé en conformité avec les lignes directrices scientifiques européennes et internationales applicables. Les résultats d'études sur le développement des produits et des procédés (y compris, le cas échéant, une évaluation des risques et des études à plusieurs variables) prouvent que l'on dispose d'une compréhension systématique des propriétés des matières et des paramètres du procédé influant sur les caractéristiques critiques pour la qualité du produit fini.
2. Description de l'espace de conception sous la forme d'un tableau et/ou d'une équation mathématique, comprenant les variables (propriétés des matières et paramètres du procédé, selon le cas) avec leurs plages et les limites proposées.
3. Mise à jour des documents d'autorisation.

<b>Q.II.g.2 Introduction d'un protocole de gestion des modifications après autorisation (PACMP) pour le produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>

**Documentation**

1. Description détaillée de la modification proposée.
2. Protocole de gestion des modifications pour le produit fini.
3. Mise à jour des documents d'autorisation.

<b>Q.II.g.3 Suppression d'un protocole de gestion des modifications (PACMP) approuvé pour le produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>

**Conditions**

1. La suppression du protocole de gestion des modifications approuvé pour le produit fini n'est pas la conséquence d'événements imprévus ni de résultats en dehors des spécifications au cours

de la mise en œuvre des modifications décrites dans le protocole et n'a pas d'incidence sur les informations déjà approuvées contenues dans la documentation.

<b>Documentation</b>			
1. Justification de la suppression proposée.			
2. Mise à jour des documents d'autorisation.			

<b>Q.II.g.4 Changements apportés à un protocole de gestion des modifications (PACMP) approuvé</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Modifications majeures apportées à un protocole de gestion des modifications approuvé</b>			II
b) <b>Modifications mineures apportées à un protocole de gestion des modifications approuvé, qui ne modifient pas la stratégie définie dans le protocole</b>		1	IB
<b>Documentation</b>			
1. Déclaration selon laquelle les changements ne modifient pas la stratégie globale définie dans le protocole et ne vont pas au-delà du protocole actuellement approuvé.			

<b>Q.II.g.5 Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole de gestion des modifications (PACMP) approuvé</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Mise en œuvre des changements prévus dans un PACMP au titre d'une modification de type IA</b>	1	1, 2, 3, 4	IA
b) <b>Mise en œuvre des changements prévus dans un PACMP au titre d'une modification de type IA<sub>IN</sub></b>	2	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>
c) <b>Mise en œuvre des changements prévus dans un PACMP au titre d'une modification de type IB</b>		1, 2, 3, 4	IB

<b>Conditions</b>
1. Le changement proposé a été effectué en parfaite conformité avec le protocole de gestion des modifications approuvé et doit être notifié dans un délai de 12 mois après sa mise en œuvre.
2. Le changement proposé a été effectué en parfaite conformité avec le protocole de gestion des modifications approuvé et doit être notifié immédiatement après sa mise en œuvre (*).

<b>Documentation</b>
1. Référence au protocole de gestion des modifications approuvé.
2. Déclaration précisant que le changement est en conformité avec le protocole de gestion des modifications approuvé et que les résultats de l'étude répondent aux critères d'acceptation indiqués dans le protocole. (*)
3. Résultats des études menées et tous les documents à l'appui en conformité avec le protocole de gestion des modifications approuvé.
4. Mise à jour des documents d'autorisation.
(*) Remarque : si les critères d'acceptation et/ou d'autres conditions énoncées dans le protocole ne sont pas remplies, la modification ne peut pas entrer dans cette catégorie et doit être soumise comme une modification relevant de la catégorie correspondante sans PACMP.

<b>Q.II.g.6 Introduction d'un document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) pour le produit fini</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>

		1, 2, 3	II
<b>Documentation</b>			
1. Le document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) a été élaboré en conformité avec les lignes directrices scientifiques européennes et internationales applicables. Résultats des études sur le développement du produit, du procédé et le développement analytique (y compris l'évaluation des risques et le cas échéant, les études à plusieurs variables), qui prouvent que l'on dispose d'une compréhension systématique des propriétés des matières et des paramètres du procédé influant sur les caractéristiques critiques pour la qualité du produit fini.			
2. Le document sur le PLCM contient une description sous forme de tableau des propriétés des matières, des caractéristiques qualitatives et des paramètres du procédé (ou des paramètres des procédures analytiques), de leurs limites et plages demandées et des types de modifications futures.			
3. Mise à jour de la documentation d'autorisation.			

Q.II.g.7 Changements du produit fini en conformité avec un document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) approuvé	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Modification majeure du produit fini en conformité avec un document PLCM approuvé		1, 2, 3	II
b) Modification mineure du produit fini en conformité avec un document PLCM approuvé	1	1, 2, 3	IA
c) Modification mineure du produit fini en conformité avec un document PLCM approuvé	2	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
d) Modification mineure du produit fini en conformité avec un document PLCM approuvé		1, 2, 3	IB

Conditions
1. La modification a été prévue dans le document de gestion du cycle de vie du produit comme une modification de type IA qui doit être notifiée dans un délai de 12 mois après sa mise en œuvre.
2. La modification a été prévue dans le document de gestion du cycle de vie du produit comme une modification de type IA <sub>IN</sub> qui doit être notifiée immédiatement après sa mise en œuvre.

Documentation
1. Synthèse et justification de la ou des modifications proposées, décrivant clairement la situation actuellement approuvée et la situation proposée, documents à l'appui.
2. Document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) mis à jour avec les changements dans les sections concernées.
3. Mise à jour de la documentation d'autorisation.

Q.II.g.8 Changements dans un document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) approuvé pour le produit fini	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Modifications majeures d'un PLCM approuvé			II
b) Modifications mineures d'un PLCM approuvé		1, 2, 3	IB

Documentation
1. Synthèse et justification de la ou des modifications proposées décrivant clairement la situation actuellement approuvée et la situation proposée, documents à l'appui.
2. Document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) mis à jour avec les changements dans les sections concernées.
3. Mise à jour de la documentation d'autorisation.

**Q.II.h Innocuité des agents adventices**

<b>Q.II.h.1 Mise à jour des informations relatives à l'« Évaluation de l'innocuité des agents adventices » (chapitre 3.2.A.2)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) <b>Études relatives aux étapes de la fabrication ayant fait l'objet pour la première fois d'une recherche d'agents adventices</b>			<b>II</b>
b) <b>Remplacement d'études obsolètes relatives aux étapes de la fabrication et aux agents adventices déjà mentionnés dans la documentation d'autorisation :</b>			
1. <b>Avec modification de l'évaluation du risque entraînant un risque accru</b>			<b>II</b>
2. <b>Avec modification de l'évaluation du risque entraînant un risque identique ou inférieur</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
3. <b>Sans modification de l'évaluation du risque</b>		<b>1, 3, 4</b>	<b>IB</b>
<b>Documentation</b>			
1. Documents d'autorisation mis à jour, comprenant l'introduction des nouvelles études visant à explorer la possibilité, lors des étapes de fabrication, d'inactiver les agents adventices ou de réduire leur présence.			
2. Raisons pour lesquelles les études modifient l'évaluation du risque, ce qui entraîne un risque équivalent ou plus faible.			
3. Le cas échéant, textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			
4. Justification du fait que les études ne modifient pas l'évaluation du risque.			

**1.2.3 Q.III. CEP/EST/Monographies**

<b>Q.III.1 Présentation d'un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne, nouveau ou actualisé, ou suppression d'un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne :</b> - pour un principe actif, - pour une matière première, un réactif, un produit intermédiaire utilisés dans la fabrication d'un principe actif, - pour un excipient	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) Certificat de conformité à la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne (*)			
1. Nouveau certificat de conformité (CEP) (y compris remplacement ou ajout)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Mise à jour d'un certificat de conformité (CEP) approuvé	1, 2, 3, 4, 5, 9	1, 2, 3, 4	IA
3. Suppression de certificats de conformité (CEP)	8	2	IA
4. Nouveau certificat de conformité (CEP) pour un principe actif non stérile destiné à être utilisé dans un produit fini stérile, lorsque de l'eau est utilisée dans les dernières étapes de la synthèse et que la matière n'est pas déclarée exempte d'endotoxines		1, 2, 3, 4, 5	IB
5. Certificat de conformité (CEP), nouveau ou actualisé, pour un principe actif végétal		1, 2, 4, 6	IB
b) Certificat de conformité à la Pharmacopée européenne relatif au risque d'EST pour un principe actif, une matière première, un réactif, un produit intermédiaire ou un excipient			
1. Nouveau certificat relatif au risque d'EST pour un principe actif (y compris remplacement ou ajout)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Nouveau certificat relatif au risque d'EST pour une matière première, un réactif, un produit intermédiaire ou un excipient (y compris remplacement ou ajout)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
3. Certificat relatif au risque d'EST actualisé	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
4. Suppression de certificats relatifs au risque d'EST	8	7	IA
5. Certificat relatif au risque d'EST nouveau / actualisé pour l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale et pour lesquelles une évaluation des risques quant à une éventuelle contamination par des agents adventices est requise			II
<b>Conditions</b>			
1. L'incidence de la nouvelle provenance du principe actif ou des modifications du principe actif sur le produit fini a été évaluée par le titulaire de l'autorisation/fabricant du produit fini et il n'y a aucune modification des attributs critiques de qualité ou de la composition du produit fini (p. ex.			

<p>API-mix). Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit fini restent inchangées.</p>	
2.	La spécification du principe actif du titulaire de l'autorisation/fabricant du produit fini reste inchangée pour les impuretés. Cette condition s'applique aux impuretés organiques, aux résidus de solvants, aux impuretés mutagènes (y compris nitrosamines) et aux impuretés élémentaires. En sont exclus le resserrement de critères d'acceptation pour des impuretés, les modifications des spécifications des impuretés selon la Ph. Eur. et/ou les résidus de solvants selon la ligne directrice Q3C de l'ICH.
3.	La spécification du principe actif du titulaire de l'autorisation/fabricant du produit fini pour d'autres exigences spécifiques susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité du produit fini comme la forme polymorphique, la forme hydratée, la distribution granulométrique, reste inchangée.
4.	Le procédé de fabrication du principe actif / de la matière première / du réactif / du produit intermédiaire n'implique pas l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale ou, lorsque tel est le cas, l'actualisation du CEP/certificat relatif au risque d'EST est due uniquement à des modifications administratives.
5.	Pour les principes actifs uniquement : l'essai est effectué immédiatement avant l'utilisation du principe actif, si le certificat de conformité à la Pharmacopée européenne n'inclut pas de période de recontrôle ( <i>retest</i> ) ou lorsqu'aucune donnée justifiant une période de recontrôle ne figure dans la documentation d'autorisation.
6.	Le principe actif / la matière première / le réactif / le produit intermédiaire / l'excipient n'est pas stérile.
7.	Si de la gélatine fabriquée à partir d'os doit être utilisée dans un produit fini à usage parentéral, elle doit uniquement être fabriquée en conformité avec les exigences nationales applicables.
8.	Il reste au moins un fabricant de la même substance dans la documentation d'autorisation.
9.	Si le principe actif n'est pas stérile mais doit être utilisé dans un produit fini stérile, alors, selon le certificat de conformité à la Pharmacopée européenne (CEP), il ne doit pas être utilisé d'eau dans les dernières étapes de la synthèse ; si de l'eau est utilisée dans les dernières étapes de la synthèse, le principe actif doit satisfaire aux exigences énoncées dans le document <i>Guideline on the quality of water for pharmaceutical use</i> relatives aux endotoxines bactériennes et à la qualité microbiologique.
<b>Documentation</b>	
1.	Copie du certificat de conformité à la Pharmacopée européenne en vigueur (actualisé) (CEP) et « lettre d'accès » ( <i>Letter of Access</i> ; si disponible).
2.	Mise à jour des documents d'autorisation (présentés au format CTD), y compris le formulaire <i>Renseignements concernant les fabricants</i> mis à jour, le cas échéant. Elle doit comprendre les documents suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>- Une liste consolidée mise à jour des fabricants du principe actif (section 3.2.S.2.1) fournie par le titulaire de l'autorisation/fabricant du produit fini.</li><li>- Une spécification du principe actif actualisée et regroupée en un seul document fournie par le titulaire de l'autorisation/fabricant du produit fini, intégrant les procédures analytiques mises à jour et la validation des procédures analytiques (si le fabricant du produit fini utilise des procédures analytiques qui diffèrent de la monographie de la Pharmacopée européenne ou des procédures utilisées par le titulaire du CEP), ainsi que des résultats de lots provenant d'essais réalisés par le titulaire de l'autorisation/fabricant du produit fini (sections 3.2.S.4.1 à 3.2.S.4.4).</li></ul>
3.	Le cas échéant, des justificatifs pour toutes les substances entrant dans le champ d'application de la <i>Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire</i> (y compris les substances utilisées pour la fabrication du principe actif / de l'excipient). Les informations suivantes sont requises pour ces substances : nom du fabricant, espèce et tissu

dont la substance est dérivée, pays d'origine des animaux sources et utilisation de la substance. Par ailleurs, formulaire <i>Produits d'origine animale ou humaine</i> actualisé.	
4.	Pour un nouveau fabricant de principe actif : formulaire <i>Déclaration du responsable technique pour les fabricants étrangers</i> complété et signé et certificats de contrôle du respect des BPF sur le site.
5.	Une preuve adaptée et apte à démontrer que l'eau utilisée au cours des dernières étapes de la synthèse du principe actif ou le principe actif lui-même satisfait aux exigences applicables énoncées dans le document <i>Guideline on the quality of water for pharmaceutical use</i> relatives aux endotoxines bactériennes et à la qualité microbiologique.
6.	Pour les principes actifs végétaux : une comparaison détaillée des spécifications et des attributs de qualité critiques [p. ex. en cas d'extraits : référence à la matière première végétale (y c. nom binomial et partie de la plante), caractéristiques physiques, agent d'extraction (type et concentration), rapport drogue/extrait (DER) et procédé de fabrication (y c. une comparaison de toutes les étapes du procédé de fabrication sous forme de tableau)].
7.	Mise à jour de la documentation d'autorisation.

(\*) Remarque : pour les principes actifs disposant d'un certificat de conformité (CEP), une modification relevant de la catégorie Q.I doit être soumise séparément dans les cas suivants :

- Autorisation de mise sur le marché ou modification de site (p. ex. sites de micronisation ou de contrôle/d'essai) si ces sites ne sont pas mentionnés sur le CEP (Q.I.a).
- Autorisation de mise sur le marché ou modification de procédures analytiques internes qui sont utilisées par le fabricant du produit fini si elles ne sont pas mentionnées sur le CEP (Q.I.b).
- Autorisation de mise sur le marché ou modification d'une période de recontrôle (*retest*), si cette période n'est pas mentionnée sur le CEP (Q.I.d).

Q.III.2 Changement en vue de se conformer à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée helvétique s'agissant de principes actifs, de réactifs, de produits intermédiaires, d'excipients, de matériaux du conditionnement primaire et de matières premières pour un principe actif (*)	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Changement des spécifications d'une substance qui ne correspondaient pas jusqu'à présent à la Pharmacopée européenne en vue de se conformer entièrement à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée helvétique			
1. Principe actif	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Excipient / matière première du principe actif / réactif / produit intermédiaire / matériel du conditionnement primaire	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Changement en vue de se conformer à une mise à jour de la monographie applicable de la Pharmacopée européenne ou de la Pharmacopée helvétique	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
c) Changement des spécifications en vue de passer d'une Pharmacopée nationale à la Pharmacopée européenne	1, 4	1, 2, 3, 4	IA
d) Le changement concerne un principe actif végétal ou une matière première végétale		1, 2, 3, 4, 5	IB
Conditions			

1. Le changement a lieu exclusivement pour se mettre en totale conformité avec la pharmacopée. Toutes les procédures analytiques prévues dans la spécification (à l'exception d'éventuelles procédures supplémentaires) doivent être conformes à la norme de la pharmacopée après la modification.
2. Les spécifications complémentaires à la pharmacopée restent inchangées pour les propriétés spécifiques du produit (p. ex. distribution granulométrique, forme polymorphique, biodosages, agrégats).
3. Aucun changement significatif du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif, à moins que les spécifications ne soient durcies.
4. L'adéquation de la procédure analytique nouvelle ou modifiée de la pharmacopée a été confirmée en conditions réelles d'utilisation.

**Documentation**

1. Mise à jour des documents d'autorisation.
2. Comparaison des spécifications approuvées jusqu'à présent et des spécifications proposées.
3. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) concernant deux lots de production de la substance concernée pour toutes les procédures analytiques dans la nouvelle spécification ; de plus, le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini concernant au moins un lot pilote. Pour les produits finis végétaux, des données comparatives sur la désagrégation peuvent également suffire.
4. Données visant à démontrer l'adéquation de la monographie pour contrôler la substance, p. ex. une comparaison entre les impuretés potentielles et les impuretés mentionnées dans la monographie.
5. Pour les principes actifs végétaux / matières premières végétales : une comparaison détaillée de leurs propriétés caractéristiques [p. ex. en cas d'extraits : référence à la matière première végétale (y c. nom binomial et partie de la plante), caractéristiques physiques, agent d'extraction (type et concentration), rapport drogue/extrait (DER) et procédé de fabrication].

(\*) Remarque : il n'est pas nécessaire d'informer Swissmedic de l'actualisation d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la Pharmacopée helvétique s'il est fait référence à « l'édition actuelle » dans les documents d'autorisation d'un produit fini autorisé.

**1.2.4 Q.IV. Produits de combinaison (composantes dispositif médical)**

<b>Q.IV.1 Changements dans une composante dispositif médical jointe au médicament dans l'emballage (« co-packaged ») ou dans un dispositif médical mentionné dans l'information professionnelle ou l'information destinée aux patients (« referenced »)</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) Ajout ou remplacement d'une composante dispositif médical jointe au médicament dans l'emballage ou d'un dispositif médical mentionné dans l'information sur le médicament	1, 2, 3, 5	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Ajout, remplacement ou autres modifications d'une composante dispositif médical jointe au médicament dans l'emballage ou d'un dispositif médical mentionné dans l'information sur le médicament, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'administration, la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité du médicament			II
c) Suppression d'une composante dispositif médical jointe au médicament dans l'emballage ou d'un dispositif médical mentionné dans l'information sur le médicament	3, 4, 5	1, 4	IA <sub>IN</sub>
d) Modification mineure d'une composante dispositif médical jointe au médicament dans l'emballage ou d'un dispositif médical mentionné dans l'information sur le médicament, sans répercussion sur l'administration, la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité du médicament ou l'aptitude à l'utilisation de la composante dispositif médical / du dispositif médical	3, 5	1	IA
<b>Conditions</b>			
1. La modification n'a aucune incidence notable sur l'administration, la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité du médicament ou l'aptitude à l'utilisation de la composante dispositif médical/du dispositif médical.			
2. Les études de compatibilité sont achevées et la composante dispositif médical/le dispositif médical doit être compatible avec le médicament.			
3. Le changement ne doit pas donner lieu à des modifications essentielles des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage.			
4. Le médicament peut encore être administré de manière sûre et précise.			
5. Le plan de gestion des risques du médicament reste inchangé.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris une description, un schéma et la mention de la composition du matériau de la composante dispositif médical/du dispositif médical, des études de compatibilité et d'aptitude à l'utilisation, selon le cas.			
2. Il faut, pour l'ajout ou le remplacement d'une composante dispositif médical jointe au médicament dans l'emballage, démontrer que les normes applicables ont été respectées, p. ex. par la déclaration de conformité UE ou au besoin le certificat de l'UE ou tout autre document			

adapté comme une synthèse des informations attestant du bon respect des exigences générales en matière de sécurité et de performances (EGSP) applicables.			
3. Données aptes à démontrer les performances, la sécurité et la compatibilité de la composante dispositif médical/du dispositif médical, selon le cas.			
4. Justification de la suppression de la composante dispositif médical/du dispositif médical.			

Q.IV.2 Changements dans une composante dispositif médical d'un produit de combinaison non séparable (integral)	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Ajout ou remplacement d'une composante dispositif médical d'un produit de combinaison non séparable (integral) ou modification majeure de la matière et/ou de la conception et/ou des caractéristiques de performances d'une composante dispositif médical d'un produit de combinaison non séparable (integral), susceptible d'avoir une incidence significative sur l'administration, la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament			II
b) Ajout ou remplacement d'une composante dispositif médical d'un produit de combinaison non séparable (integral), sans incidence significative sur les performances, l'administration, la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un médicament		1, 2	IB
c) Suppression d'une composante dispositif médical d'un produit de combinaison non séparable (integral) qui n'entraîne pas la suppression complète d'un dosage ou d'une forme pharmaceutique	1, 2	1	IA <sub>IN</sub>
d) Modification de la matière d'une composante dispositif médical qui n'est pas en contact avec le médicament	3, 4	1, 2	IA
e) Modification de la matière d'une composante dispositif médical qui est en contact avec le médicament, mais qui n'a pas d'incidence significative sur les performances, la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, ou qui ne contient aucune matière d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation des données sur la sécurité virale ou le risque d'EST		1, 2, 3, 4	IB
f) Ajout ou remplacement d'un fournisseur/fabricant pour une composante dispositif médical existante	5, 6	1, 2	IA
g) Ajout ou remplacement d'un site responsable de la stérilisation de la composante dispositif médical, et/ou changement dans le procédé de stérilisation de la composante dispositif médical si celle-ci est fournie à l'état stérile		1, 2, 5, 6	IB

<b>h) Autre modification mineure d'une composante dispositif médical d'un produit de combinaison non séparable (integral)</b>	<b>3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. Le médicament peut encore être administré de manière sûre et précise.			
2. La ou les présentations restantes du produit doivent être adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnées dans l'information professionnelle.			
3. La modification n'a aucune incidence sur les performances, l'administration, la sécurité ou la qualité du produit fini. Le fonctionnement doit rester le même.			
4. Il n'y a aucune modification majeure des textes de l'information sur le médicament et/ou d'emballage.			
5. Il n'y a pas de changement de la composante dispositif médical.			
6. Le fournisseur/fabricant ne procède à aucune stérilisation.			
<b>Documentation</b>			
1. Documents actualisés de la documentation d'autorisation et, le cas échéant, textes de l'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			
2. Justification de l'absence d'avis d'un organisme notifié/d'un certificat UE/d'une déclaration UE de conformité sur la base de l'évaluation des risques effectuée, qui a conclu que la modification proposée n'a pas d'incidence significative sur le médicament.			
3. Les résultats des études de stabilité réalisées dans les conditions ICH sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois sont disponibles, tout comme une attestation certifiant que ces études seront achevées et que les données concernées seront communiquées immédiatement à Swissmedic (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.			
4. Le cas échéant, il faut fournir la preuve qu'il n'y a aucune interaction entre le médicament et la composante dispositif médical (p. ex. pas de migration de composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte de composants du produit dans la composante dispositif médical), mais aussi confirmer que le matériau satisfait aux exigences applicables de la pharmacopée ou aux dispositions de l'ordonnance sur les matériaux et objets (RS 817.023.21). Le cas échéant, il faut soumettre des données comparatives de la perméabilité, p. ex. à O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> et à l'humidité.			
5. Justificatif démontrant que la stérilisation a été réalisée et validée selon les BPF et/ou les normes ISO applicables, en conformité avec le document <i>Guideline on sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container</i> .			
6. Description de la méthode de stérilisation et du cycle de stérilisation. Une validation du cycle de stérilisation doit être présentée lorsque les conditions de référence indiquées dans la Ph. Eur. ne sont pas appliquées.			

Q.IV.3 Changements dans les dimensions, les attributs de spécification et/ou les critères d'acceptation des spécifications ou la procédure analytique d'une composante dispositif médical d'un produit de combinaison non séparable (integral)	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Modification mineure des dimensions d'une composante dispositif médical	1, 2, 3	1	IA
b) Modification de la spécification d'une composante dispositif médical qui ne fait pas partie des spécifications du produit fini			
1. Changement des critères d'acceptation des spécifications, y compris changements	1, 2, 4, 5	1	IA

<b>impliquant une description plus précise de l'aspect</b>			
<b>2. Ajout d'un nouvel attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante</b>	<b>1, 2, 8</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<b>3. Remplacement d'un attribut de spécification, avec la procédure analytique correspondante</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<b>4. Modification en dehors d'un critère d'acceptation des spécifications ou suppression d'un attribut de spécification, avec une incidence significative sur la qualité, la sécurité, les performances ou l'aptitude à l'utilisation de la composante dispositif médical</b>			<b>II</b>
<b>c) Changement dans une procédure analytique utilisée pour la composante dispositif médical</b>			
<b>1. Ajout, remplacement ou autre modification d'une procédure analytique approuvée</b>	<b>1, 6</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>IA</b>
<b>2. Suppression d'une procédure analytique lorsqu'une procédure analytique alternative est déjà approuvée</b>	<b>1, 7</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Conditions</b>			
1. La modification n'a aucune incidence sur l'administration, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.			
2. Pas de changement dans la composition qualitative ou quantitative de la composante dispositif médical.			
3. Pas de changement de l'espace libre ( <i>head space</i> ) ou du rapport surface/volume ou modifications mineures qui ne nuisent pas à la stabilité du produit fini.			
4. La modification doit se situer dans les limites des critères d'acceptation des spécifications actuellement approuvés.			
5. La procédure analytique reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.			
6. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et ces études démontrent que la procédure analytique actualisée est au moins équivalente à celle approuvée jusqu'à présent.			
7. Une procédure analytique alternative est déjà approuvée pour l'attribut de spécification.			
8. La modification n'est pas due à un problème de sécurité ou de qualité.			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour de la documentation d'autorisation.			
2. Détails sur la nouvelle procédure analytique et validations au besoin.			
3. Justification de l'attribut de spécification et de ses critères d'acceptation.			
4. Résultats comparatifs de la validation ou, dans les cas justifiés, résultats d'une analyse comparative montrant que la procédure analytique proposée est équivalente à la procédure approuvée jusqu'à présent. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure analytique.			
Remarque : la classification Q.IV.3 s'applique uniquement aux spécifications et procédures analytiques pour la composante dispositif médical (section 3.2.P.7). Les procédures analytiques et spécifications qui font partie des spécifications du produit fini et de la stratégie de contrôle (section 3.2.P.5) doivent être classées dans la catégorie Q.II correspondante.			

### 1.3 C. Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance

**Remarque générale :** en cas de modification de l'indication thérapeutique, de la posologie ou de la dose journalière maximale, il convient de vérifier la documentation relative à la qualité. Toute modification de la documentation relative à la qualité en résultant (nécessité de modifier les limites pour les impuretés, p. ex.) exige la soumission de la modification correspondante de la qualité conformément au chapitre Modifications concernant la qualité.

C.1 Changement dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure pour mesures administratives de Swissmedic :	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Le médicament entre dans le champ couvert par la procédure	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Le médicament n'entre pas dans le champ couvert par la procédure, mais la modification met en œuvre les conclusions de la procédure et le titulaire de l'autorisation n'est pas tenu de soumettre de nouvelles informations complémentaires		1, 2, 3	IB
c) Le médicament n'entre pas dans le champ couvert par la procédure, mais la modification met en œuvre les conclusions de la procédure et le titulaire de l'autorisation soumet de nouvelles informations complémentaires		1, 3	II
<b>Conditions</b>			
1. La modification reproduit le libellé demandé par Swissmedic, mais aucune évaluation complémentaire et/ou information supplémentaire n'est exigée.			
<b>Documentation</b>			
1. Une référence à la décision concernée doit être jointe à la demande de modification, accompagnée des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage.			
2. Une confirmation que les propositions de textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage sont identiques, pour les sections concernées, à ceux joints à la décision.			
3. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			

C.2 Changement dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage pour un médicament contenant un principe actif connu avec/sans innovation, un biosimilaire ou une préparation en importation parallèle à la suite d'une évaluation du même changement pour le médicament de référence / la préparation de référence	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements pour lesquels le titulaire de l'autorisation n'est pas tenu de soumettre des informations complémentaires	1, 2, 3	1, 2	IA <sub>IN</sub>
	1, 2	1, 2, 3	IB
b) Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements nécessitant d'être étayés par de nouvelles informations complémentaires de la			II

<b>part du titulaire de l'autorisation (p. ex. comparabilité)</b>			
<b>Conditions</b>			
1. Le texte des rubriques de l'information sur le médicament concernées par la modification est identique à celui du médicament de référence / de la préparation de référence.			
2. Le cas échéant, des passages du médicament de référence / de la préparation de référence liés à l'exclusivité des données sont biffés (en mode « suivi des modifications »).			
3. Pas d'application d'un complément apporté à une indication pour les biosimilaires.			
<b>Documentation</b>			
1. Sans objet pour la Suisse.			
2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			
3. Pour les biosimilaires qui appliquent <i>a posteriori</i> un complément d'indication approuvé pour la préparation de référence : une justification du fait que les études de comparabilité complètes menées pour le biosimilaire sont transposables/applicables à la nouvelle indication revendiquée.			

C.3 Changement dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage correspondant aux conclusions d'une procédure de Swissmedic en lien avec les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) ou des études de sécurité post-autorisation (PASS)	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Reproduction du libellé convenu avec Swissmedic	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Sans objet pour la Suisse			
c) Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements nécessitant d'être étayés par de nouvelles informations complémentaires de la part du titulaire de l'autorisation		2	II
<b>Conditions</b>			
1. La modification reproduit le libellé demandé par Swissmedic ; aucune évaluation complémentaire / information supplémentaire n'est cependant exigée.			
<b>Documentation</b>			
1. Une référence à la décision concernée doit être jointe à la demande de modification.			
2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			

C.4 Changement dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage en raison de nouvelles données en matière de qualité, de données précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance <sup>2</sup>	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
			II

C.5 Changement dans la catégorie de remise	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type

<sup>2</sup> La modification C.101 s'applique en cas de changements dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage suite à de nouvelles données en matière de recommandation posologique.

<b>a) Pour un médicament contenant un principe actif connu sans innovation ou un biosimilaire à la suite d'une modification approuvée de la catégorie de remise du médicament de référence</b>		<b>2</b>	<b>IB</b>
<b>b) Pour tous les autres médicaments</b>		<b>1, 2</b>	<b>II</b>
<b>Documentation</b>			
1. Documentation scientifique.			
2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			

<b>C.6 Changement de la ou des indications thérapeutiques</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
<b>a) Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>II</b>
<b>b) Suppression d'une indication thérapeutique</b>		<b>4</b>	<b>IB</b>
<b>Documentation</b>			
1. Qualité : le cas échéant, section 3.2.P complétée, accompagnée d'un index des modifications et d'un tableau comparatif.			
2. Préclinique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- section 2.4 complétée par les points critiques pertinents pour la sécurité ;</li> <li>- analyse bénéfice/risque concernant la nouvelle indication. En cas de nouveaux risques identifiés ainsi qu'en cas de prolongation de la durée d'utilisation, il convient généralement de présenter de nouvelles études expérimentales. Celles-ci doivent être résumées en conséquence dans la section 2.6 et les études, insérées dans le module 4. En cas d'intégration de nouvelles populations, des études non cliniques spécifiques ainsi que des études de détermination de dose correspondantes doivent être prises en compte.</li> <li>- Une évaluation des risques environnementaux (<i>Environmental Risk Assessment</i>, ERA) doit être présentée, car il y a lieu de supposer que les extensions d'indication entraînent une augmentation de l'atteinte à l'environnement. Le titulaire d'autorisation qui ne remettrait pas d'ERA est prié de justifier ce choix.</li> </ul>			
3. Clinique : études sur l'efficacité et la sécurité pour la ou les nouvelles indications <ul style="list-style-type: none"> <li>- Études sur la pharmacocinétique (sections 5.3.1 et 5.3.3) [le cas échéant], par exemple <ul style="list-style-type: none"> <li>- analyse de la pharmacocinétique chez des populations particulières qui n'ont pas été étudiées pour l'indication primaire (section 5.3.3.3) ;</li> <li>- analyse de la pharmacocinétique chez des patients de la ou des nouvelles indications revendiquées (section 5.3.3.2) [p. ex. lorsque le système organique dans lequel la préparation doit être utilisée dans la nouvelle indication diffère des systèmes organiques traités en premier lieu] ;</li> <li>- études d'interaction supplémentaires sur la cinétique de population (section 5.3.3.5).</li> </ul> </li> <li>- Études sur la pharmacodynamique (section 5.3.4) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse du mécanisme d'action dans la ou les nouvelles indications revendiquées.</li> <li>- Éventuellement analyses de pharmacocinétique/pharmacodynamique relatives à la détermination de la concentration efficace effective.</li> </ul> </li> <li>- Études sur l'efficacité et la sécurité (section 5.3.5) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Études de détermination de dose ou justification adéquate expliquant pourquoi la posologie utilisée jusqu'à présent est également adéquate pour la ou les nouvelles indications.</li> <li>- Études sur l'efficacité et la sécurité dans la ou les nouvelles indications revendiquées, y compris études spécifiques requises en fonction de l'indication, telles que des études à long terme.</li> <li>- Éventuellement analyse groupée des données de phase III (et de phase II).</li> </ul> </li> </ul>			

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si la nouvelle indication est liée à une nouvelle recommandation posologique et/ou à un nouveau dosage, voir aussi les exigences en matière de documentation concernant la modification C.101 <i>Changement(s) dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage suite à de nouvelles données en matière de recommandation posologique</i> et/ou concernant la modification Z. Extensions d'autorisations de mise sur le marché, 2.c) <i>Modification ou ajout d'un dosage</i>.</li> </ul> <p>4. Documents actualisés de la documentation d'autorisation, y c. textes d'information sur le médicament révisés.</p>
---

C.7 Suppression	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) D'une forme pharmaceutique		1, 2	IB
b) D'un dosage		1, 2	IB
<b>Documentation</b>			
1. Déclaration selon laquelle les présentations restantes du produit sont adaptées aux instructions posologiques et à la durée de traitement mentionnées dans l'information professionnelle <sup>3</sup> .			
2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			

### C.8 et C.9 : sans objet pour la Suisse

C.10 Inclusion ou suppression du triangle noir et d'explications pour les médicaments figurant sur la liste des médicaments qui doivent faire l'objet d'une surveillance supplémentaire	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub> <sup>4</sup>
<b>Conditions</b>			
1. Le médicament est inclus dans la liste des médicaments qui doivent faire l'objet d'une surveillance supplémentaire ou en est retiré.			
<b>Documentation</b>			
1. Une référence à la liste des médicaments qui doivent faire l'objet d'une surveillance supplémentaire doit être jointe à la demande de modification.			
2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés.			

### C.11 : sans objet pour la Suisse

C.12 Autres modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance et pour lesquelles des études, y compris des études de bioéquivalence, doivent être soumises à Swissmedic	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
			II

C.100 Changement influant sur la sécurité dans les textes d'information sur le médicament et/ou	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type

<sup>3</sup> ou indiquant que les autres dosages permettent de respecter la recommandation posologique, ou encore que la suppression est défendable du point de vue clinique.

<sup>4</sup> Cette modification couvre les cas dans lesquels l'inclusion ou la suppression du triangle noir ou des explications ne sont pas réalisés dans le cadre d'une autre procédure (p. ex. une procédure de renouvellement ou de modification ayant une incidence sur les informations sur le médicament).

<b>d'emballage en raison de nouvelles données en matière de qualité, de données précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance</b>			
			<b>II</b>

<b>C.101 Changement dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage suite à de nouvelles données en matière de recommandation posologique</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>

<b>Documentation</b>
1. Qualité : le cas échéant, section 3.2.P complétée, accompagnée d'un index des modifications et d'un tableau comparatif.
2. Préclinique : <ul style="list-style-type: none"><li>- section 2.4 complétée par les points critiques pertinents pour la sécurité ;</li><li>- analyse bénéfice/risque concernant la nouvelle recommandation posologique, avec une prise en considération particulière des marges de sécurité.</li></ul>
3. Clinique : <ul style="list-style-type: none"><li>- les exigences dépendent du type de modification. Il convient généralement de présenter des études correspondantes sur l'efficacité et la sécurité (section 5.3.5), y compris des études spécifiques requises en fonction de l'indication, telles que des études à long terme. L'accent doit être mis sur la sécurité pour les posologies plus élevées, et sur l'efficacité pour les posologies plus faibles. Des données supplémentaires sur la pharmacologie de sécurité sont éventuellement requises, en particulier en cas de recommandations posologiques plus élevées que celles autorisées jusqu'à présent ;</li><li>- si seul l'intervalle posologique change, un <i>bridging</i> pharmacocinétique ou pharmacodynamique peut être suffisant.</li></ul>

<b>C.102 Extension de l'exclusivité des données pour les extensions d'indications</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
	<b>1, 2, 3</b>	<b>1</b>	<b>II</b>

<b>Conditions</b>
1. Il s'agit d'une nouvelle indication avec une durée d'exclusivité des données de trois ans.
2. La nouvelle indication présente un bénéfice clinique significatif par rapport aux traitements existants au moment de la soumission de la demande d'extension de l'exclusivité des données.
3. La nouvelle indication est étayée par des essais cliniques complets.
<b>Documentation</b>
1. Preuve solide qu'il existe une amélioration thérapeutique significative : les données cliniques complètes permettent de montrer que le rapport bénéfice-risque dans un champ d'application est nettement amélioré par rapport aux options thérapeutiques disponibles.

<b>C.103 Exclusivité des données pour un usage uniquement pédiatrique</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
	<b>1, 2, 3</b>		<b>IB</b>

<b>Conditions</b>
1. Le médicament est destiné spécifiquement et exclusivement à un usage pédiatrique.
2. L'exclusivité des données n'a encore été octroyée à aucun autre médicament contenant le même principe actif et autorisé par Swissmedic pour le même usage pédiatrique spécifique.

3. Les études présentées en vue de l'autorisation sont conformes au plan d'investigation pédiatrique selon l'art. 54a LPTTh et toutes les mesures relatives à la population proposée d'après le plan d'investigation pédiatrique sont remplies.

C.104 Exclusivité des données pour les médicaments importants contre des maladies rares (ODS)	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1, 2		IB
<b>Conditions</b>			
1. Swissmedic a octroyé le statut de médicament orphelin au médicament. 2. L'exclusivité des données n'a encore été octroyée à aucun autre médicament contenant le même principe actif et autorisé par Swissmedic pour le même usage.			

**1.4 X. Modifications des DPP**

<b>X. Modifications des DPP</b>	<b>Conditions à remplir</b>	<b>Documentation à fournir</b>	<b>Type</b>
a) Type IA <sub>IN</sub> (selon UE M. DPP/DPAV)	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Type IA (selon UE M. DPP/DPAV)	1	1, 2	IA
c) Type IB (selon UE M. DPP/DPAV)	1	1, 2	IB
d) Type II (selon UE Q.V.a.1 DPP/DPAV et M. DPP/DPAV)			
1. Première inclusion d'un nouveau dossier permanent du plasma (UE Q.V.a.1.a)	1	1	II
2. Autre modification de type II (UE M. DPP/DPAV)	1	1, 2	II
<b>Conditions</b>			
1. Le dépôt de la demande par DPP pour une ou plusieurs modifications du DPP intervient selon la catégorie la plus haute de la classification fixée dans la directive européenne sous « Q.V.a.1 DPP/DPAV » et « M. DPP/DPAV ».			
<b>Documentation</b>			
1. Mise à jour des documents d'autorisation.			
2. Comparaison de la situation approuvée jusqu'à présent et des modifications proposées.			

**1.5 Y. Diverses modifications relatives à des médicaments complémentaires sans mention de l'indication et des médicaments selon l'art. 15, al. 1, let. b LPTTh**

Y.1 Modification du dossier restreint	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1	1	IB
<b>Conditions</b>			
1. Voir l'ordonnance sur les médicaments complémentaires et les phytomédicaments (OAMédcopy).			
<b>Documentation</b>			
1. Voir annexe 3 OAMédcopy.			

Y.2 Modification du dossier de base	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
a) Pour les médicaments complémentaires gérés dans HOMANT	1	1	IB
b) Pour les médicaments complémentaires gérés dans HOMANT Asia	1	1	IB
c) Pour les tisanes unitaires, bonbons et pastilles pour la gorge et contre la toux au sens de l'art. 15, al. 1, let. b LPTTh	1	1	IB
<b>Conditions</b>			
1. La modification concerne une information fournie dans le dernier formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification par déclaration OAMédcopy</i> .			
<b>Documentation</b>			
1. Formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification par déclaration OAMédcopy</i> actualisé.			

Y.3 Modification du dossier maître	Conditions à remplir	Documentation à fournir	Type
	1	1	IB
<b>Conditions</b>			
1. La modification concerne une information fournie dans le dernier formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification par déclaration OAMédcopy</i> .			
<b>Documentation</b>			
1. Formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification par déclaration OAMédcopy</i> actualisé.			

**1.6 Z. Extensions d'autorisations de mise sur le marché**

<b>1.</b>	Modification du principe actif :
	a) Remplacement d'un principe actif chimique par un autre complexe sel/ester ou un autre dérivé sel/ester présentant le même composant actif, sans différences significatives dans les caractéristiques d'efficacité / de sécurité.
	b) Remplacement par un autre isomère ou un autre mélange d'isomères, ou remplacement d'un mélange par un isomère isolé (p. ex. remplacement d'un racémique par un énantiomère isolé), sans différences significatives dans les caractéristiques d'efficacité / de sécurité.
	c) Remplacement d'un principe actif biologique par un principe actif présentant une structure moléculaire très légèrement différente sans différences significatives dans les caractéristiques d'efficacité / de sécurité, à l'exception des cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- modifications du principe actif d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine ;</li> <li>- changement ou ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une région codante ou association de sérotypes, souches, antigènes ou régions codantes concernant un vaccin contre le SARS-CoV-2.</li> <li>- Remplacement ou ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une région codante, ou d'une association de sérotypes, de souches, d'antigènes ou de régions codantes dans un vaccin à usage humain qui n'est pas un vaccin contre la grippe ou le SARS-CoV-2, mais qui est susceptible de remédier à une urgence de santé publique.</li> </ul>
	d) Modification du vecteur utilisé pour la fabrication du matériel de l'antigène ou d'origine, y compris utilisation d'une nouvelle banque de cellules souches d'une autre origine sans différences significatives dans les caractéristiques d'efficacité / de sécurité.
	e) Un nouveau ligand ou mécanisme de couplage pour un médicament radioactif sans différences significatives dans les caractéristiques d'efficacité / de sécurité.
	f) Modification essentielle du solvant pour l'extraction ou du ratio substance végétale / préparation végétale sans différences significatives dans les caractéristiques d'efficacité / de sécurité.
<b>2.</b>	Modification du dosage, de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration :
	a) Modification de la biodisponibilité.
	b) Modification de la pharmacocinétique, p. ex. modification de la vitesse de libération.
	c) Modification ou ajout d'un dosage.
	d) Modification ou ajout d'une forme pharmaceutique.
	e) Modification ou ajout d'une voie d'administration. <sup>5</sup>
<b>3.</b>	<b>Autre extension d'autorisation :</b> p. ex. reclassement d'un principe actif en excipient ou suppression d'un principe actif

<sup>5</sup> En cas d'administration par voie parentérale, il convient d'opérer une distinction entre une administration intra-artérielle, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou autre.