

Liste des modifications pour les médicaments à usage humain au sens des art. 21 à 24 OMéd
État le 28 janvier 2022**Sommaire**

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | Liste..... | 1 |
| 1.1 | A. Modifications concernant les exigences réglementaires | 2 |
| 1.2 | B. Modifications concernant la qualité..... | 8 |
| 1.2.1 | B.I. Principe actif..... | 8 |
| 1.2.2 | B.II. Produit fini | 21 |
| 1.2.3 | B.III. CEP/EST/Monographies | 46 |
| 1.2.4 | B.IV. Dispositifs médicaux | 49 |
| 1.3 | C. Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance | 50 |
| 1.3.1 | C.I. Médicaments à usage humain..... | 50 |
| 1.4 | X. Modifications des DPP | 55 |
| 1.5 | Y. Diverses modifications relatives à des médicaments complémentaires et des médicaments selon l'art. 15, al. 1, let. b LPTH | 56 |
| 1.6 | Z. Extensions d'autorisations de mise sur le marché | 57 |

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 :

- A. Modifications concernant les exigences réglementaires de type IA, IA_{IN} et IB
- B. Modifications concernant la qualité de type IA, IA_{IN}, IB et II
- C. Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance de type IA_{IN}, IB et II
- X. Modifications des DPP de type IA, IA_{IN}, 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 A. Modifications concernant les exigences réglementaires

| A.1 Changement de raison sociale et/ou d'adresse du titulaire de l'autorisation¹ | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | 1, 2 | 1, 2, 3 | IA_{IN} |
| Conditions | | | |
| 1. Le titulaire de l'autorisation doit être la même personne morale. | | | |
| 2. La modification A.1 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. Sans objet pour la Suisse. | | | |
| 2. Sans objet pour la Suisse. | | | |
| 3. « 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). | | | |

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

| A.3 Changement dans la dénomination du principe actif ou de l'excipient | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | 1, 2 | 1, 2, 3 | IA_{IN} |
| Conditions | | | |
| 1. Le principe actif / l'excipient doivent rester les mêmes. | | | |
| 2. Sans objet pour la Suisse. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Preuve de l'intégration dans l'index ATC/DDD de l'OMS ou copie de la liste des DCI. Le cas échéant, la preuve que la modification est conforme à la pharmacopée. Pour les phytomédicaments, une déclaration attestant que la dénomination est conforme aux lignes directrices de l'EMA sur la qualité des médicaments (traditionnels) à base de plantes et aux lignes directrices de l'EMA sur la déclaration des substances et préparations végétales dans les médicaments (traditionnels) à base de plantes. | | | |
| 2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. | | | |
| 3. Formulaire <i>Déclaration complète HMV4</i> portant la dénomination modifiée en conséquence. | | | |

| A.4 Changement de raison sociale et/ou d'adresse d'un titulaire de DMF, d'un site de fabrication du principe actif (y compris, le cas échéant, les sites | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | | |

¹ 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 A.1 (voir aussi le Guide complémentaire *Changement du nom ou du domicile du titulaire de l'autorisation*).

| | | | |
|--|----------|----------------|-----------|
| de contrôle de la qualité), d'une matière première, d'un réactif ou d'un produit intermédiaire utilisés dans la fabrication du principe actif lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la Pharmacopée européenne, ou du fabricant d'un excipient nouveau (si précisé dans la documentation d'autorisation) | | | |
| | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| Conditions | | | |
| 1. Le site de fabrication et toutes les étapes de fabrication doivent rester les mêmes. | | | |
| Documentation | | | |
| 2. Un document faisant apparaître la nouvelle raison sociale et/ou la nouvelle adresse. | | | |
| 3. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris le formulaire <i>Renseignements concernant les fabricants H MV4</i> mis à jour, le cas échéant. | | | |
| 4. En cas de changement concernant la raison sociale du titulaire du DMF, la « lettre d'accès » (<i>Letter of Access</i>) actualisée. | | | |

| A.5 Changement de raison sociale et/ou d'adresse du fabricant du produit fini (y compris les sites de libération des lots et de contrôle de la qualité) | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|
| a) Les activités dont le fabricant est responsable incluent la libération des lots. | 1 | 1, 2 | IA_{IN} |
| b) Les activités dont le fabricant est responsable n'incluent pas la libération des lots. | 1 | 1, 2 | 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 <i>Renseignements concernant les fabricants H MV4</i> mis à jour et, le cas échéant, les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. | | | |

| A.6 Changement de code ATC | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | 1 | 1, 2 | IA |
| Conditions | | | |
| 1. Modification après attribution ou modification du code ATC par l'OMS. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Preuve de l'intégration dans l'index ATC/DDD ou copie de la liste des codes ATC. | | | |
| 2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. | | | |

| A.7 Suppression de sites pour la fabrication d'un principe actif, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini, pour le conditionnement, pour le contrôle de la qualité, pour la libération des lots ou de sites de fournisseurs/fabricants de matières premières, de réactifs ou d'excipients (si | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | | |

| | | | |
|---|------|------|----|
| mentionné dans la documentation d'autorisation, module 3) | | | |
| | 1, 2 | 1, 2 | 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 lacunes sérieuses liées à la fabrication. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Comparaison des sites actuellement approuvés et des sites proposés. | | | |
| 2. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris le formulaire <i>Renseignements concernant les fabricants HVM4</i> mis à jour, le cas échéant. | | | |

| | | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| A.8 Changement de date de l'audit destiné à vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) par le fabricant du principe actif | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
| | | 1 | IA |
| Documentation | | | |
| 1. Confirmation écrite du fabricant du produit fini attestant la vérification du respect, par le fabricant du principe actif, des principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication. | | | |

| | | | |
|---|-----------------------------|--------------------------------|------------------|
| A.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 (<i>corporate identity</i>) | 1, 2 | 1 | IA _{IN} |
| c) b) Autres modifications | | 1 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. En cas de nouveau graphisme (<i>corporate identity</i>), le premier emballage doit avoir été soumis et approuvé en tant que modification réglementaire A.100 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) figure à la rubrique « Description / justification de la modification ». | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. | | | |

| | | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|------------------|
| A.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) | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
| 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 _{IN} |
| 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 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 incombant 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 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 HMV4</i> , <i>Renseignements concernant les fabricants HMV4</i>). |
| 3. En cas de modification concernant la qualité ou de modification concernant les exigences réglementaires, la copie du courrier d'approbation de Swissmedic pour la préparation de base doit être fournie. En cas de modification de la préparation de base soumise à l'obligation d'annoncer (types IA, IA _{IN} et IB), il convient de présenter, en lieu et place de la copie du courrier d'approbation de Swissmedic, une copie de l'accusé de réception de Swissmedic ou une impression de l'entrée correspondante sur le portail Swissmedic. |

| A.102 Nouvelle taille d'emballage / taille d'emballage modifiée | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | 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 | | | |
| 1. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. | | | |
| 2. Le cas échéant, informations sur l'emballage primaire employé dans le cas d'échantillons s'il n'est pas identique à 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.). | | | |

| A.103 Suppression d'une taille d'emballage | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | 1 | 1 | IA |

| |
|--|
| Conditions |
| 1. Le dosage doit être conservé et la recommandation posologique doit rester possible. |
| Documentation |
| 1. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. |

| | | | |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| A.104 Conversion d'une autorisation principale en autorisation d'exportation | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
| | | 1 | IB |
| Documentation | | | |
| 1. Information sur le médicament révisée (nouveau : informations de base). | | | |

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

| | | | |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| A.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 |
| Conditions | | | |
| 1. Aucune nouvelle donnée scientifique n'est présentée. | | | |
| Documentation | | | |
| 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. | | | |

| | | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| A.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 |
| Conditions | | | |
| 1. Aucune nouvelle donnée scientifique n'est présentée. | | | |
| 2. Une demande A.106 a été soumise et approuvée au préalable. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Module 1, y compris la déclaration de consentement, comme pour une nouvelle demande pour un médicament en co-marketing. | | | |

| | | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| A.108 Modification d'un antivenin | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|

| | | | |
|--|----------|----------|-----------|
| | 1 | 1 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. La modification concerne une information fournie dans le dernier formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification de produits antivenins HVM4</i> ou dans un document fourni en plus (p. ex. une information étrangère modifiée sur un médicament). | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification de produits antivenins HVM4</i> mis à jour. | | | |

| A.109 Mise en œuvre des nouvelles exigences au sens de l'OEMéd révisée (état au 1^{er} janvier 2019) | 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 |
| Documentation | | | |
| 1. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. | | | |
| 2. Formulaire <i>Déclaration complète HVM4</i> . | | | |

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

| B.I.a.1 Changement du fabricant d'une matière première, d'un réactif ou d'un produit intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication d'un principe actif, ou changement du fabricant du principe actif (y compris, le cas échéant, les sites de contrôle de la qualité), lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la Pharmacopée européenne | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|------------------|
| a) Le fabricant proposé fait partie du même groupe pharmaceutique que le fabricant actuel approuvé | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | IA _{IN} |
| b) Introduction d'un fabricant du principe actif sur la base d'un DMF | | | II |
| c) Le fabricant proposé applique une voie de synthèse ou des conditions de fabrication substantiellement différentes, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes 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 |
| d) Nouveau fabricant de matières nécessitant une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST | | | II |
| e) La modification concerne un principe actif biologique ou une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire utilisés dans la fabrication d'un produit fini biologique/immunologique | | | II |
| f) Changements concernant le site de contrôle de la qualité du principe actif : remplacement ou ajout d'un site d'essai ou de contrôle des lots | 2, 4 | 1, 5 | IA |
| g) Introduction d'un nouveau fabricant du principe actif sans DMF et nécessitant une actualisation significative de la section du dossier relative au principe actif concerné | | | II |
| h) Ajout d'un site de stérilisation pour le principe actif, qui utilise une méthode de la Pharmacopée européenne | | 1, 2, 4, 5, 8 | IB |
| i) Introduction d'un nouveau site de micronisation | 2, 5 | 1, 4, 5, 6 | IA |
| j) Changements concernant le site de contrôle de la qualité d'un principe actif biologique : remplacement ou ajout d'un site d'essai / de contrôle des lots recourant notamment à une méthode biologique, immunologique ou immuno-chimique | | | II |

| | | | |
|--|--|-------------|-----------|
| k) Nouveau site de stockage de la banque de cellules primaires et/ou des banques de cellules de travail | | 1, 5 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. Pour les matières premières et les réactifs, les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication et les méthodes d'analyse de toutes les matières) sont identiques à celles déjà approuvées. Pour les produits intermédiaires et les principes actifs, les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication et les méthodes d'analyse de toutes les matières), le procédé de fabrication (y compris la taille des lots) et la voie de synthèse détaillée sont identiques à ceux déjà approuvés. | | | |
| 2. Le principe actif n'est pas une substance biologique/immunologique 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. Le transfert de méthode de l'ancien au nouveau site a été effectué avec succès. | | | |
| 5. La spécification de la dimension des particules du principe actif et la méthode d'analyse correspondante restent inchangées. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris le formulaire <i>Renseignements concernant les fabricants HMV4</i> mis à jour, le cas échéant. | | | |
| 2. Déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou du titulaire du DMF selon laquelle la voie de synthèse (ou, dans le cas de phytomédicaments, s'il y a lieu, la méthode de fabrication et la transformation de la drogue végétale), les procédures de contrôle de la qualité et les spécifications du principe actif ou de la matière première / du réactif / du produit intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication du principe actif sont les mêmes que celles déjà approuvées. | | | |
| 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 <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> et un formulaire <i>Produits d'origine animale ou humaine HMV4</i> mis à jour. | | | |
| 4. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) du principe actif du fabricant/site approuvé jusqu'à présent et proposé. | | | |
| 5. Comparaison des fabricants approuvés jusqu'à présent et proposés. | | | |
| 6. Le cas échéant, formulaire Déclaration du responsable technique pour les fabricants étrangers HMV4 complété et signé. | | | |
| 7. 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 méthodes d'analyse du principe actif. | | | |
| 8. Certificats de contrôle du respect des BPF sur le site, le cas échéant (uniquement s'il s'agit du fabricant de la substance active). | | | |

| B.I.a.2 Changements dans le procédé de fabrication du principe actif | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Modification mineure dans le procédé de fabrication du principe actif | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | 1, 2, 3 | IA |

| | | | |
|---|--|------------|----|
| b) Modification importante dans le procédé de fabrication du principe actif, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit fini | | | II |
| c) La modification concerne une substance biologique/immunologique ou l'utilisation d'une substance différente dérivée chimiquement pour la fabrication d'une substance biologique/immunologique, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit fini, et qui n'est pas liée à un protocole | | | II |
| d) La modification concerne un phytomédicament et porte sur la voie de fabrication ou la production | | | II |
| e) Modification mineure de la partie confidentielle (<i>Restricted Part</i>) du DMF | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. Aucune altération du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif ou des propriétés physico-chimiques. | | | |
| 2. 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. Dans le cas de phytomédicaments, la production de la substance végétale et la voie de fabrication du principe actif restent les mêmes. | | | |
| 3. Les spécifications du principe actif ou des produits intermédiaires restent inchangées. | | | |
| 4. La modification est entièrement décrite dans la partie du demandeur (<i>Applicant's Part</i>) du DMF, le cas échéant. | | | |
| 5. Le principe actif n'est pas une substance biologique/immunologique. | | | |
| 6. La modification ne concerne pas la voie de fabrication ou la production d'un phytomédicament. | | | |
| 7. La modification ne porte pas sur la partie confidentielle (<i>Restricted Part</i>) du DMF. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation, ainsi que, le cas échéant, du DMF approuvé, y compris une comparaison des procédés de fabrication approuvé jusqu'à présent et proposé. | | | |
| 2. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) fabriqués selon le procédé actuel et le procédé proposé. | | | |
| 3. Copie des spécifications approuvées du principe actif. | | | |
| 4. Déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché 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, la voie de synthèse reste la même et les spécifications du principe actif ou des produits intermédiaires sont inchangées. | | | |
| Remarque concernant B.I.a.2.b : pour les principes actifs chimiques, cela concerne les changements importants 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. | | | |

| B.I.a.3 Changement de la taille du lot (y compris le domaine de grandeur de la taille du lot) du principe | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|

| | | | |
|---|----------------------------|-------------------|-----------|
| actif ou d'un produit intermédiaire utilisé dans le procédé de fabrication d'un principe actif | | | |
| a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot | 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 | 1, 2, 5 | IA |
| b) Jusqu'à 10 fois inférieure | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 5 | IA |
| c) Le changement nécessite une évaluation de la comparabilité d'un principe actif biologique/immunologique | | | II |
| d) Plus de 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| e) La taille du lot pour un principe actif biologique/immunologique est augmentée / diminuée sans changement du procédé de fabrication (p. ex. duplication des lignes de production) | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. 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. | | | |
| 2. Les résultats d'essais portant sur au moins deux lots conformes aux spécifications doivent être disponibles pour la taille de lot proposée. | | | |
| 3. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique. | | | |
| 4. Le changement n'altère pas la reproductibilité du procédé. | | | |
| 5. 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. | | | |
| 6. Les spécifications du principe actif / des produits intermédiaires restent inchangées. | | | |
| 7. Le principe actif n'est pas stérile. | | | |
| 8. 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. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation. | | | |
| 2. Numéros de lot des lots testés ayant la taille de lot proposée. | | | |
| 3. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins un lot de production du principe actif ou du produit intermédiaire, fabriqué selon la taille de lot approuvée jusqu'à présent et selon la taille proposée. Les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être présentées sur demande et déclarées par le titulaire de l'autorisation (accompagnées d'une proposition d'action corrective) si elles se situent en dehors des limites des spécifications. | | | |
| 4. Copie des spécifications approuvées du principe actif ou du produit intermédiaire. | | | |
| 5. Déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou du titulaire du DMF 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. | | | |

| B.I.a.4 Changement dans les contrôles en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication du principe actif | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Ajout d'un nouveau contrôle et de nouvelles limites en cours de fabrication | 1, 2, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| c) Suppression d'un contrôle non significatif en cours de fabrication | 1, 2, 7 | 1, 2, 5 | IA |
| d) Extension des limites approuvées appliquées en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du principe actif | | | II |
| e) Suppression d'un contrôle en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du principe actif | | | II |
| f) Ajout ou remplacement d'un contrôle en cours de fabrication en raison d'un problème de sécurité ou de qualité | | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |
| Conditions | | | |
| 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, p. ex. une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés. | | | |
| 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées. | | | |
| 4. La méthode d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs. | | | |
| 5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite. | | | |
| 6. La nouvelle méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour un principe actif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée). | | | |
| 7. Le paramètre de spécification ne correspond pas à un paramètre critique, p. ex. dosage, impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication du principe actif), caractéristiques physiques critiques, comme la dimension des particules, la densité en vrac ou après tassement, essai d'identification, teneur en eau, demande de changement de la fréquence du contrôle. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation. | | | |
| 2. Comparaison des contrôles en cours de fabrication 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 paramètres de spécification (trois lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire). | | | |

| |
|---|
| 5. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'autorisation ou le titulaire du DMF montrant que les contrôles en cours de fabrication ne sont pas significatifs ou qu'ils sont obsolètes. |
| 6. Justification du titulaire de l'autorisation ou du titulaire du DMF pour les nouvelles limites et les nouveaux contrôles en cours de fabrication. |

| B.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 |

B.I.b) Contrôle du principe actif

| B.I.b.1 Changement des paramètres de spécification et/ou des limites de spécification d'un principe actif ou d'une matière première, d'un produit intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication d'un principe actif | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|------------------|
| a) Resserrement des limites de spécification pour les médicaments soumis à une procédure de libération des lots officielle | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA _{IN} |
| b) Resserrement des limites de spécification | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| c) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante | 1, 2, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IA |
| d) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète) | 1, 2, 8 | 1, 2, 6 | IA |
| e) Suppression d'un paramètre de spécification susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du principe actif et/ou du produit fini | | | II |
| f) Modification en dehors des limites des spécifications pour le principe actif | | | II |
| g) Extension des limites des spécifications approuvées pour les matières premières / produits intermédiaires, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du principe actif et/ou du produit fini | | | II |
| h) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des substances biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité | | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IB |
| i) Lorsqu'il n'existe pas de monographie pour le principe actif dans la Pharmacopée européenne ou dans la Pharmacopée helvétique, remplacement de la spécification de la pharmacopée interne par une spécification | | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IB |

| | | | |
|--|--|--|--|
| d'une pharmacopée non officielle ou d'une pharmacopée d'un pays tiers | | | |
| Conditions | | | |
| 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, p. ex. une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés. | | | |
| 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées. | | | |
| 4. La méthode d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs. | | | |
| 5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite. | | | |
| 6. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour un principe actif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée). | | | |
| 7. Quelle que soit la matière, la modification ne concerne pas une impureté génotoxique. 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. | | | |
| 8. Le paramètre de spécification ne correspond pas à un paramètre critique, p. ex. dosage, impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication du principe actif), caractéristiques physiques critiques, comme la dimension des particules, la densité en vrac ou après tassement, essai d'identification, teneur en eau, demande de changement de la fréquence du contrôle. | | | |
| Documentation | | | |
| 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 méthode d'analyse 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 paramètres de spécification (trois lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire). | | | |
| 5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote contenant le principe actif et satisfaisant aux spécifications approuvées jusqu'à présent et proposées. Pour les phytomédicaments, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire. | | | |
| 6. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'autorisation ou le titulaire du DMF montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète. | | | |
| 7. Justification du titulaire de l'autorisation ou du titulaire du DMF pour le nouveau paramètre de spécification et les limites. | | | |

| B.I.b.2 Changement dans la méthode d'essai pour un principe actif ou une matière première, un produit intermédiaire ou un réactif utilisés dans le procédé de fabrication d'un principe actif | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Changements mineurs dans une méthode d'essai approuvée | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |

| | | | |
|---|----------------------|-------------|-----------|
| b) Suppression d'une méthode d'essai pour le principe actif ou une matière première, un réactif, un produit intermédiaire, lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée | 7 | 1 | IA |
| c) Autres changements dans une méthode d'essai (y compris remplacement ou ajout) pour un réactif, n'ayant pas d'effet significatif sur la qualité globale du principe actif | 1, 2, 3, 5, 6 | 1, 2 | IA |
| d) Changement substantiel ou remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique pour un principe actif biologique | | | II |
| e) Autres changements concernant une méthode d'essai (y compris remplacement ou ajout) pour le principe actif ou une matière première / un produit intermédiaire | | 1, 2 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la méthode d'essai actualisée 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 par 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. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour un principe actif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée). | | | |
| 5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite. | | | |
| 6. Le principe actif n'est pas une substance biologique/immunologique. | | | |
| 7. Une méthode d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette méthode n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification de type IA/IA _N . | | | |
| 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 méthode d'essai proposée est équivalente à la méthode approuvée jusqu'à présent. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle méthode d'essai. | | | |

B.I.c) Système de fermeture du contenant

| B.I.c.1 Changement dans le conditionnement primaire du principe actif | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Composition qualitative et/ou quantitative | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| b) Composition qualitative et/ou quantitative pour les principes actifs biologiques/immunologiques stériles et non congelés | | | II |

| | | | |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| c) Principes actifs liquides (non stériles) | | 1, 2, 3, 5, 6 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes. | | | |
| 2. 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 (<i>retest</i>). | | | |
| 3. Les substances actives stériles, liquides et biologiques/immunologiques sont exclues. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation. | | | |
| 2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (p. ex. données comparatives sur la perméabilité à O ₂ , CO ₂ , à l'humidité), 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). | | | |
| 3. Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (p. ex. pas de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte des 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). | | | |
| 4. Déclaration, par le titulaire de l'autorisation ou le titulaire du DMF, selon le cas, 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. | | | |
| 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>) approuvée. | | | |
| 6. Comparaison des spécifications approuvées jusqu'à présent et des spécifications proposées du conditionnement primaire, le cas échéant. | | | |
| B.I.c.2 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire du principe actif | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
| a) Resserrement des limites de spécification | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |

| | | | |
|---|----------------|----------------------|-----------|
| b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante | 1, 2, 5 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète) | 1, 2 | 1, 2, 5 | IA |
| d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité | | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |

Conditions

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), à moins qu'il n'ait été évalué précédemment et adopté 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 durant le stockage du principe actif.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La méthode d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.

Documentation

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 méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots du conditionnement primaire pour tous les paramètres de spécification.
5. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'autorisation ou le titulaire du DMF montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
6. Justification du titulaire de l'autorisation ou du titulaire du DMF pour le nouveau paramètre de spécification et les limites.

| B.I.c.3 Changement dans la méthode d'essai du conditionnement primaire du principe actif | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Changements mineurs dans une méthode d'essai approuvée | 1, 2, 3 | 1, 2 | IA |
| b) Autres changements dans une méthode d'essai (y compris remplacement ou ajout) | 1, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| c) Suppression d'une méthode d'essai lorsqu'une méthode d'essai alternative est déjà autorisée | 5 | 1 | IA |

Conditions

1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la méthode d'essai actualisée est au moins équivalente à celle approuvée jusqu'à présent.
2. La méthode d'analyse doit par 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 méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
4. Le principe actif / le produit fini n'est pas une substance biologique/immunologique.

| |
|---|
| 5. Une méthode d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette méthode n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification de type IA/IA _N . |
| Documentation |
| 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 méthode d'essai proposée est équivalente à la méthode approuvée jusqu'à présent. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle méthode d'essai. |

B.I.d) Stabilité

| B.I.d.1 Changement dans la période de recontrôle (retest) / de stockage ou dans les conditions de stockage du principe actif lorsque le dossier approuvé ne contient pas de certificat de conformité à la Pharmacopée européenne couvrant la période de recontrôle | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Période de recontrôle / de stockage | | | |
| 1. Réduction | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| 2. Extension de la période de recontrôle sur la base d'une extrapolation des données de stabilité non conformes aux lignes directrices ICH (ne s'applique pas aux principes actifs biologiques/immunologiques) | | | II |
| 3. Extension de la période de stockage d'un principe actif biologique/immunologique ne correspondant à aucun protocole de stabilité approuvé | | | II |
| 4. Extension ou introduction d'une période de recontrôle / de stockage sur la base de données en temps réel | | 1, 2, 3 | IB |
| b) Conditions de stockage | | | |
| 1. Adoption de conditions de stockage du principe actif plus restrictives | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| 2. Changements dans les conditions de stockage de principes actifs biologiques ou immunologiques lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées conformément à un protocole de stabilité actuellement approuvé | | | II |
| 3. Changement dans les conditions de stockage du principe actif | | 1, 2, 3 | IB |
| c) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé | 1, 2 | 1, 4 | IA |
| Conditions | | | |
| 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. 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. | | | |
| Documentation | | | |

| |
|---|
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation. Le dossier doit inclure les résultats des études de stabilité appropriées en temps réel, réalisées conformément aux lignes directrices en matière de stabilité applicables, sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (au moins trois lots pour les médicaments biologiques) du principe actif dans le matériau de conditionnement autorisé et couvrant la période de recontrôle ou les conditions de stockage proposées. |
| 2. Confirmation que les études de stabilité ont été effectuées conformément au protocole actuel approuvé ; les études doivent montrer que les spécifications pertinentes approuvées restent respectées. |
| 3. Copie des spécifications approuvées du principe actif. |
| 4. Justification des changements proposés. |

B.I.e) Espace de conception (Design Space) et protocoles de gestion des modifications après autorisation

| B.I.e.1 Introduction d'un nouvel espace de conception ou extension d'un espace de conception approuvé pour le principe actif, concernant : | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Une opération unitaire dans le procédé de fabrication du principe actif, y compris les contrôles en cours de fabrication et/ou les méthodes d'essai en résultant | | 1, 2, 3 | II |
| b) Méthodes d'essai pour les matières premières / réactifs / produits intermédiaires et/ou le principe actif | | 1, 2, 3 | II |
| Documentation | | | |
| 1. L'espace de conception a été conçu conformément aux lignes directrices scientifiques applicables à l'international. Résultats d'études sur les produits, les procédés et le développement analytique (p. ex. l'interaction des différents paramètres constituant l'espace de conception doit être évaluée, y compris évaluation des risques et le cas échéant études à plusieurs variables), prouvant que l'on dispose d'une compréhension systématique et mécanistique des propriétés des matières et des paramètres du procédé influant sur les caractéristiques essentielles pour la qualité du principe actif. | | | |
| 2. Description de l'espace de conception sous forme de tableau, comprenant les variables (propriétés des matières et paramètres du procédé, selon le cas) et la fourchette proposée pour leurs valeurs. | | | |
| 3. Mise à jour des documents d'autorisation. | | | |

| B.I.e.2 Introduction d'un protocole de gestion des modifications pour le principe actif après autorisation | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | 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.I.e.3 Suppression d'un protocole de gestion des modifications approuvé pour le principe actif | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|

| | | | |
|--|----------|-------------|------------------------|
| | 1 | 1, 2 | IA_{IN} |
| Conditions | | | |
| 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 contenues dans la documentation. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Justification de la suppression proposée. | | | |
| 2. Mise à jour des documents d'autorisation. | | | |

| B.I.e.4 Changements apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Changements majeurs apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications | | | II |
| b) Changements mineurs apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications, qui n'ont pas d'incidence sur la stratégie définie dans le protocole | | 1 | IB |
| Documentation | | | |
| 1. Déclaration selon laquelle tous les changements restent dans le cadre des limites actuellement approuvées ; par ailleurs, déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas requise pour les médicaments biologiques/immunologiques. | | | |

| B.I.e.5 Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole approuvé de gestion des modifications | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|
| a) La mise en œuvre du changement ne nécessite pas d'informations complémentaires | 1 | 1, 2, 4 | IA_{IN} |
| b) La mise en œuvre du changement nécessite des informations complémentaires | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| c) Mise en œuvre d'un changement pour un médicament biologique/immunologique | | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. Le changement proposé a été effectué en parfaite conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Référence au protocole approuvé de gestion des modifications. | | | |
| 2. Déclaration précisant que le changement est en conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications et que les résultats de l'étude répondent aux critères d'acceptation indiqués dans le protocole ; par ailleurs, déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas requise pour les médicaments biologiques/immunologiques. | | | |
| 3. Résultats des études menées en conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications. | | | |
| 4. Mise à jour des documents d'autorisation. | | | |
| 5. Copie des spécifications approuvées du principe actif. | | | |

1.2.2 B.II. Produit fini

B.II.a) Description et composition

| B.II.a.1 Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages, y compris remplacement ou ajout d'encre utilisées pour le marquage des médicaments | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|----------------------|-------------------------|------------------|
| a) Changement de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2 | IA _{IN} |
| b) Changement des lignes de sécabilité conçues pour une division en doses égales | | 1, 2, 3 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit fini restent inchangées (sauf en ce qui concerne l'apparence). | | | |
| 2. L'encre doit être conforme 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 HMV4</i> . | | | |
| Documentation | | | |
| 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. Sans objet pour la Suisse. | | | |
| 3. Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la Pharmacopée européenne, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques / du dosage correct. | | | |

| B.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 _{IN} |
| b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables destinés à être divisés en doses égales | | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| c) Ajout d'une nouvelle trousse pour préparation radiopharmaceutique avec un volume de remplissage différent | | | II |
| Conditions | | | |
| 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 en ce qui concerne 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. |
| Documentation |
| 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 les lignes directrices sur la biodisponibilité. Pour les phytomédicaments, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire. |
| 3. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité. |
| 4. Sans objet pour la Suisse. |
| 5. Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la Pharmacopée européenne, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques / du dosage correct. |
| Remarque concernant B.II.a.2.c : il est rappelé aux demandeurs que tout changement apporté au dosage du médicament requiert la soumission d'une demande d'extension de l'autorisation. |

| B.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, 11 | 1, 2, 4, 5, 6 | IA_{IN} |
| 2. Augmentation ou réduction | 1, 2, 3, 4, 11 | 1, 2, 4 | IA |
| 3. Sans objet pour les médicaments à usage humain | | | |
| 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, 7 | 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 | | | II |
| 3. Changements concernant un produit fini biologique/immunologique | | | II |
| 4. Tout nouvel excipient impliquant l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation des données sur la sécurité virale et/ou le risque d'EST | | | II |
| 5. Changement étayé par une étude de bioéquivalence | | | II |
| 6. Remplacement d'un seul excipient par un excipient comparable ayant les mêmes caractéristiques fonctionnelles et dans des quantités similaires | | 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 | IB |

| Conditions |
|--|
| 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 excipient qui constitue déjà une part importante 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], 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 cas échéant, 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 les lignes directrices sur la biodisponibilité. 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 médicament biologique/immunologique. |
| 11. Sans objet pour les médicaments à usage humain. |
| Documentation |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris, le cas échéant, une méthode d'identification de tout colorant nouveau ainsi que, le cas échéant, les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés et le formulaire <i>Déclaration complète HMV4</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. Sans objet pour la Suisse. |
| 5. 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 pour toutes les substances entrant dans le 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> (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 HMV4</i> actualisé. |
| 6. Le cas échéant, données démontrant que le nouvel excipient n'interfère pas avec les méthodes d'essai des spécifications du produit fini. |
| 7. 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). |
| 8. 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 éventuellement suffire. |
| 9. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux directives actuelles de bioéquivalence. |
| 10. Sans objet pour les médicaments à usage humain. |

| B.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, à libération modifiée ou prolongée pour lesquelles l'enrobage est un facteur déterminant du mécanisme de libération | | | II |
| Conditions | | | |
| 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. | | | |
| 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), 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. De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire. |

| B.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 | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | | II |

| B.II.a.6 Suppression du récipient contenant le solvant/diluant dans l'emballage | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | 1, 2 | IB |
| Documentation | | | |
| 1. Justification de la suppression, y compris informations sur les méthodes alternatives pour obtenir le solvant/diluant tel que requis pour une utilisation sûre et efficace du médicament. | | | |
| 2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. | | | |

B.II.b) Fabrication

| B.II.b.1 Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|----------------------------------|------------------------|
| a) Site de conditionnement secondaire | 1, 2 | 1, 3, 8 | IA_{IN} |
| b) Site de conditionnement primaire | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4, 8, 9 | IA_{IN} |
| c) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots (contrôle de qualité) et le conditionnement secondaire, pour les médicaments biologiques/immunologiques ou pour les formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes | | | II |
| d) Site nécessitant une inspection initiale ou spécifique à un produit | | | II |
| e) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots (contrôle de qualité) et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 | IB |

| | | | |
|---|--|-------------------------------|-----------|
| f) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots (contrôle de qualité) et le conditionnement secondaire pour les médicaments stériles (y compris ceux qui sont fabriqués dans des conditions d'asepsie), à l'exclusion des médicaments biologiques/immunologiques | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | 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, p. ex. pour les suspensions et les émulsions, il existe un plan de validation ou bien 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. | | | |
| 5. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique. | | | |
| 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 et la date de fabrication des lots (≥ 3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués et les données de validation ou le plan de validation (schéma) seront présentés. | | | |
| 3. Comparaison des sites actuellement approuvés et des sites proposés. | | | |
| 4. Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption, le cas échéant. | | | |
| 5. 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 déclarées (accompagnées d'une proposition d'action corrective) si les résultats sont en dehors des spécifications. | | | |
| 6. 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. | | | |
| 7. Formulaire <i>Déclaration du responsable technique pour les fabricants étrangers HMV4</i> complété et signé. | | | |
| 8. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris le formulaire <i>Renseignements concernant les fabricants HMV4</i> mis à jour. | | | |
| 9. 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 <i>Conformité aux BPF des fabricants étrangers HMV4</i> pour connaître les exigences des BPF concernant les fabricants étrangers. | | | |

| B.II.b.2 Changement de site de libération des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais/contrôles des lots (contrôle de qualité) | 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 5 | IA |

| | | | |
|--|---------------|---------------|------------------|
| b) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais/contrôles des lots (contrôle de qualité) pour un médicament biologique/immunologique, les méthodes d'essai appliquées dans ce site étant des méthodes biologiques/immunologiques | | | II |
| c) Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots | | | |
| 1. Sans essais/contrôles des lots (contrôle de qualité) | 1, 2, 5 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA _{IN} |
| 2. Avec essais/contrôles des lots (contrôle de qualité) | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA _{IN} |
| 3. Avec essais/contrôles des lots (contrôle de qualité) pour un produit fini biologique/immunologique, les méthodes d'essai appliquées dans ce site étant des méthodes biologiques, immunologiques ou immunochimiques | | | II |
| Conditions | | | |
| 1. Sans objet pour la Suisse. | | | |
| 2. Le site dispose d'une autorisation correspondante. | | | |
| 3. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique. | | | |
| 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. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Certificats de contrôle du respect des BPF par le fabricant ou le laboratoire d'essais. | | | |
| 2. Comparaison des sites actuellement approuvés et des sites proposés. | | | |
| 3. Sans objet pour la Suisse. | | | |
| 4. Sans objet pour la Suisse. | | | |
| 5. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris le formulaire <i>Renseignements concernant les fabricants HMV4</i> mis à jour et, le cas échéant, les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. | | | |

| B.II.b.3 Changement dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris d'un intermédiaire utilisé dans la fabrication du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|----------------------|-------------------------|------|
| a) Changement mineur dans le procédé de fabrication | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | IA |
| b) Changements importants dans le procédé de fabrication, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit fini | | | II |
| c) Le produit est un produit fini biologique/immunologique et le changement nécessite une évaluation de la comparabilité | | | II |
| d) Introduction d'une méthode non standard de stérilisation terminale | | | II |

| | | | |
|---|--|-------------------------|-----------|
| e) Introduction ou augmentation du surdosage utilisé pour le principe actif | | | II |
| f) Changement mineur dans le procédé de fabrication d'une suspension aqueuse buvable | | 1, 2, 4, 6, 7, 8 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. Aucune modification du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif et des propriétés physico-chimiques. | | | |
| 2. Soit le changement concerne une solution buvable / une forme pharmaceutique solide par voie orale à libération immédiate et le médicament concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique ou un phytomédicament ; soit le changement concerne des paramètres du procédé dont il a été considéré, dans le cadre d'une évaluation précédente, 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 vérifié 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 dans des conditions ICH, ont débuté sur au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois. 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. | | | |
| Documentation | | | |
| 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 complets doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées d'une proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications. Pour les phytomédicaments, des données comparatives sur la désaggrégation peuvent éventuellement suffire. | | | |
| 4. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité. | | | |
| 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 : déclaration à cet effet, résultant de 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 un lot fabriqué selon le procédé actuel approuvé et selon le procédé proposé. Les données sur les deux lots de production suivants doivent être disponibles sur demande et déclarées (accompagnées d'une proposition d'action corrective) si les résultats sont en dehors des spécifications. |
| 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, que le demandeur dispose, au moment de la notification, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et que 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. |

| B.II.b.4 Changement de la taille du lot (y compris le domaine de grandeur de la taille du lot) du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | 1, 4 | IA |
| b) Jusqu'à 10 fois inférieure | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 1, 4 | IA |
| c) Le changement nécessite l'évaluation de la comparabilité d'un médicament biologique/immunologique ou bien le changement de la taille du lot nécessite une nouvelle étude de bioéquivalence | | | II |
| d) Le changement concerne toutes les autres formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes | | | II |
| e) Taille plus de 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot pour les formes pharmaceutiques orales à libération immédiate | | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |
| f) La taille du lot pour un médicament biologique/immunologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé de fabrication (p. ex. duplication des lignes de production) | | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |

Conditions

| |
|--|
| 1. Le changement n'altère pas la reproductibilité et/ou la consistance du produit. |
| 2. Le changement concerne des formes pharmaceutiques orales conventionnelles à libération immédiate ou des formes pharmaceutiques liquides 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 même type et 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 médicament biologique/immunologique. |
| 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. |
| Documentation |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation. |
| 2. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins un lot de production fabriqué selon la taille de lot approuvée jusqu'à présent et selon la taille proposée. Les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être présentées sur demande et déclarées par le titulaire de l'autorisation (accompagnées d'une proposition d'action corrective) si elles se situent en dehors des limites des spécifications. |
| 3. Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption. |
| 4. Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots (≥ 3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués ou le plan de validation (schéma) sera présenté. |
| 5. Les résultats de la validation doivent être fournis. |
| 6. 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. Pour les médicaments biologiques/immunologiques : une déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas requise. |

| B.II.b.5 Changement dans les contrôles en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Ajout de nouveaux contrôles et de nouvelles limites en cours de fabrication | 1, 2, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IA |
| c) Suppression d'un contrôle non significatif en cours de fabrication | 1, 2, 7 | 1, 2, 6 | IA |
| d) Suppression d'un contrôle en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini | | | II |
| e) Extension des limites approuvées appliquées en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini | | | II |
| f) Ajout ou remplacement d'un contrôle en cours de fabrication en raison d'un problème de sécurité ou de qualité | | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IB |
| Conditions | | | |
| 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, p. ex. une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés. |
| 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées. |
| 4. La méthode d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs. |
| 5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite. |
| 6. La nouvelle méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour un principe actif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée). |
| 7. Le contrôle en cours de fabrication ne correspond pas à un paramètre critique, p. ex. dosage, impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication du principe actif), caractéristiques physiques critiques (dimension des particules, densité en vrac ou après tassement...), essai d'identification (sauf s'il existe déjà un contrôle alternatif adapté), contrôle microbiologique (sauf s'il n'est pas nécessaire pour la forme pharmaceutique spécifique). |
| Documentation |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation. |
| 2. Comparaison des limites et des contrôles en cours de fabrication approuvés jusqu'à présent et proposés. |
| 3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant. |
| 4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini pour tous les paramètres de spécification (trois lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire). |
| 5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini sur au moins un lot pilote fabriqué sur la base des contrôles en cours de fabrication actuels et nouveaux. Pour les phytomédicaments, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire. |
| 6. Justification ou évaluation des risques montrant que le contrôle en cours de fabrication n'est pas significatif ou qu'il est obsolète. |
| 7. Justification des nouvelles limites et des nouveaux contrôles en cours de fabrication. |

B.II.c) Contrôle des excipients

| B.II.c.1 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites d'un excipient | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Resserrement des limites de spécification | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante | 1, 2, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 6, 8 | IA |
| c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète) | 1, 2, 8 | 1, 2, 7 | IA |
| d) Changement en dehors des limites de spécifications approuvées | | | II |
| e) Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini | | | II |
| f) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des produits biologiques ou immunologiques) d'un | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 | IB |

| | | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| paramètre de spécification, avec la méthode d'essai concernée, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité | | | |
| g) Lorsqu'il n'existe pas de monographie pour l'excipient dans la Pharmacopée européenne ou dans la Pharmacopée helvétique, remplacement de la spécification de la pharmacopée interne par une spécification d'une pharmacopée non officielle ou d'une pharmacopée d'un pays tiers | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 | IB |
| Conditions | | | |
| 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, p. ex. une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés. | | | |
| 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées. | | | |
| 4. La méthode d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs. | | | |
| 5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite. | | | |
| 6. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée). | | | |
| 7. La modification ne concerne pas une impureté génotoxique. | | | |
| 8. Le paramètre de spécification ne correspond pas à un paramètre critique, p. ex. impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication de l'excipient), caractéristiques physiques critiques (dimension des particules, densité en vrac ou après tassement...), essai d'identification (sauf s'il existe déjà un contrôle alternatif adapté), contrôle microbiologique (sauf s'il n'est pas nécessaire pour la forme pharmaceutique spécifique). | | | |
| Documentation | | | |
| 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 méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant. | | | |
| 4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production de l'excipient pour tous les paramètres de spécification (trois lots de production pour les excipients biologiques). | | | |
| 5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote contenant l'excipient et satisfaisant aux spécifications approuvées jusqu'à présent et proposées. Pour les phytomédicaments, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire. | | | |
| 6. Le cas échéant, justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité. | | | |
| 7. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète. | | | |
| 8. Justification du nouveau paramètre de spécification et des nouvelles limites. | | | |
| B.II.c.2 Changement dans la méthode d'essai pour un excipient | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |

| | | | |
|---|------------|------|----|
| a) Changements mineurs dans une méthode d'essai approuvée | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Suppression d'une méthode d'essai lorsqu'une méthode d'essai alternative est déjà autorisée | 5 | 1 | IA |
| c) Changement substantiel ou remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique | | | II |
| d) Autres changements dans une méthode d'essai (y compris remplacement ou ajout) | | 1, 2 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la méthode d'essai actualisée 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 par 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. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée). | | | |
| 5. Une méthode d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette méthode n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification de type IA/IA _{IN} . | | | |
| 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 méthode d'essai proposée est équivalente à la méthode approuvée jusqu'à présent. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle méthode d'essai. | | | |

| B.II.c.3 Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif présentant un risque d'EST | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|----------------------|-------------------------|------|
| a) Remplacement d'une matière présentant un risque d'EST par une matière végétale ou de synthèse | | | |
| 1. Pour les excipients ou les réactifs non utilisés dans la fabrication d'un principe actif biologique/immunologique ou dans un médicament biologique/immunologique | 1 | 1 | IA |
| 2. Pour les excipients ou les réactifs utilisés dans la fabrication d'un principe actif biologique/immunologique ou dans un médicament biologique/immunologique | | 1, 2 | IB |
| b) Changement ou introduction d'une matière présentant un risque d'EST ou remplacement d'une telle matière par une autre matière présentant un risque d'EST, non couverte par un certificat de conformité EST | | | II |

| |
|---|
| Conditions |
| 1. Les spécifications relatives à la libération et à la péremption de l'excipient et du produit fini restent inchangées. |
| Documentation |
| 1. Déclaration du fabricant ou du titulaire de l'autorisation pour la matière attestant que celle-ci est purement d'origine végétale ou synthétique. |
| 2. Étude de l'équivalence des matières, de l'impact sur la production de la matière finale et de l'impact sur le comportement du produit fini (p. ex. caractéristiques de dissolution). |

| B.II.c.4 Changement dans la synthèse ou de l'obtention d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée (s'il apparaît dans la documentation d'autorisation, module 3) ou d'un nouvel excipient | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Changement mineur dans la synthèse ou de l'obtention d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée ou d'un nouvel excipient | 1, 2 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| b) Les spécifications ou les propriétés physico-chimiques de l'excipient susceptibles d'influer sur la qualité du produit fini sont modifiées | | | II |
| c) L'excipient est une substance biologique/immunologique | | | II |

| |
|---|
| Conditions |
| 1. La voie de synthèse 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. |
| Documentation |
| 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) de l'excipient fabriqué selon le procédé approuvé jusqu'à présent et le nouveau procédé. |
| 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 éventuellement suffire. |
| 4. Copie des spécifications approuvées et, le cas échéant, des nouvelles spécifications de l'excipient. |

B.II.d) Contrôle du produit fini

| B.II.d.1 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|------------------|
| a) Resserrement des limites de spécification | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Resserrement des limites de spécification pour les médicaments soumis à une procédure de libération des lots officielle | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA _{IN} |
| c) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante | 1, 2, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IA |
| d) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un | 1, 2, 9 | 1, 2, 6 | IA |

| | | | |
|--|------------------|------------------|------------------|
| paramètre obsolète tel que l'odeur, le goût ou d'un essai d'identification d'une matière colorante ou aromatisante) | | | |
| e) Changement en dehors des limites de spécifications approuvées | | | II |
| f) Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini | | | II |
| g) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des produits biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité | | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IB |
| h) Adaptation de la documentation d'autorisation en vue de se conformer aux dispositions d'une monographie générale actualisée de la Pharmacopée européenne pour le produit fini concerné (*) | 1, 2, 3, 4, 7, 8 | 1, 2 | IA _{IN} |
| i) Introduction de la méthode Ph. Eur. 2.9.40 (Uniformité des unités de dosage) pour remplacer la méthode actuellement autorisée, soit Ph. Eur. 2.9.5 (Uniformité de masse), soit Ph. Eur. 2.9.6 (Uniformité de teneur) | 1, 2, 10 | 1, 2, 4 | IA |
| Conditions | | | |
| 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), 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, p. ex. une nouvelle impureté non qualifiée ou un changement dans les limites de la teneur totale en impuretés. | | | |
| 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées. | | | |
| 4. La méthode d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs. | | | |
| 5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite. | | | |
| 6. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour un principe actif biologique. | | | |
| 7. La modification ne concerne pas les impuretés (y compris génotoxiques) ou la dissolution. | | | |
| 8. Le changement concerne l'adaptation des limites applicables aux contrôles microbiens en vue de se conformer à la pharmacopée en vigueur ; les limites actuellement enregistrées (situation actuelle) sont conformes à la situation (non harmonisée) d'avant janvier 2008 ; aucun contrôle spécifié supplémentaire allant au-delà des exigences de la pharmacopée pour la forme pharmaceutique concernée n'est prévu et les contrôles proposés sont conformes à la monographie harmonisée. | | | |
| 9. Le paramètre de spécification ou la demande concernant la forme pharmaceutique spécifique ne porte pas sur un paramètre critique, comme p. ex. le dosage, les impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication du produit fini), les caractéristiques physiques critiques (dureté ou friabilité pour les comprimés non enrobés, dimensions), un essai requis pour la forme pharmaceutique concernée conformément aux | | | |

| |
|---|
| prescriptions générales de la Pharmacopée européenne (« General Notices ») ou une demande de modification de la fréquence des essais. |
| 10. 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. |
| Documentation |
| 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 méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant. |
| 4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini pour tous les paramètres de spécification (trois lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire). |
| 5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote satisfaisant aux spécifications actuelles et proposées. Pour les phytomédicaments, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire. |
| 6. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète. |
| 7. Justification du nouveau paramètre de spécification et des nouvelles limites. |
| * Remarque : il n'est pas nécessaire d'informer Swissmedic de l'édition d'une monographie 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 médicament 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 à introduire la référence à la version actualisée. |

| B.II.d.2 Changement dans la méthode d'essai pour le produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Changements mineurs dans une méthode d'essai approuvée | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Suppression d'une méthode d'essai lorsqu'une méthode d'essai alternative est déjà autorisée | 4 | 1 | IA |
| c) Changement substantiel ou remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique ou remplacement d'une substance de référence biologique non couverte par un protocole approuvé | | | II |
| d) Autres changements dans une méthode d'essai (y compris remplacement ou ajout) | | 1, 2 | IB |
| e) Adaptation de la procédure d'essai pour se conformer à la monographie générale actualisée de la Pharmacopée européenne | 2, 3, 4, 5 | 1 | IA |
| f) Changement pour se conformer à la Pharmacopée européenne et supprimer la référence à la méthode d'essai interne obsolète ainsi que le numéro de cette méthode d'essai (*) | 2, 3, 4, 5 | 1 | IA |
| Conditions | | | |

| |
|---|
| 1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la méthode d'essai actualisée 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 par 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. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée). |
| 5. La méthode d'essai 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. |
| 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 méthode d'essai proposée est équivalente à la méthode approuvée jusqu'à présent. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle méthode d'essai. |
| * Remarque : il n'est pas nécessaire d'informer Swissmedic de l'édition d'une monographie actualisée de la Pharmacopée européenne, s'il est fait référence à « l'édition actuelle » dans les documents d'autorisation d'un médicament autorisé. |

| B.II.d.3 Modifications liées à l'introduction de la libération en temps réel ou de la libération paramétrique dans la fabrication du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | | II |

B.II.e) Système de fermeture du contenant

| B.II.e.1 Changement dans le conditionnement primaire du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Composition qualitative et quantitative | | | |
| 1. Formes pharmaceutiques solides | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| 2. Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles | | 1, 2, 3, 5, 6 | IB |
| 3. Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques | | | II |
| 4. Le changement concerne un conditionnement moins protecteur associé à des modifications dans les conditions de stockage et/ou une réduction de la durée de conservation | | | II |
| b) Changement de type de contenant ou ajout d'un nouveau contenant | | | |
| 1. Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles | | 1, 2, 3, 5, 6, 7 | IB |
| 2. Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques | | | II |

| | | | |
|---|----------|-------------|-----------|
| 3. Suppression d'un contenant de conditionnement primaire n'entraînant pas la suppression totale d'un dosage ou d'une forme pharmaceutique | 4 | 1, 8 | IA |
| Conditions | | | |
| 1. Le changement concerne uniquement le même type de conditionnement / de contenant (p. ex. passage d'un blister à un autre blister). | | | |
| 2. Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes. | | | |
| 3. 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. | | | |
| 4. Les présentations restantes du produit doivent être adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnées dans l'information professionnelle. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation et, le cas échéant, révision des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage. | | | |
| 2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (p. ex. données comparatives sur la perméabilité à O ₂ , CO ₂ , à l'humidité). | | | |
| 3. Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (p. ex. pas de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte des 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). | | | |
| 4. 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. | | | |
| 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 durée de conservation approuvée. | | | |
| 6. Comparaison des spécifications approuvées jusqu'à présent et des spécifications proposées du conditionnement primaire, le cas échéant. | | | |
| 7. Sans objet pour la Suisse. | | | |

| |
|---|
| 8. 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. |
| Remarque concernant B.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. |

| B.II.e.2 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Resserrement des limites de spécification | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante | 1, 2, 5 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète) | 1, 2 | 1, 2, 5 | IA |
| d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité | | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |

Conditions

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.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La méthode d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.

Documentation

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 méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots du conditionnement primaire pour tous les paramètres de spécification.
5. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
6. Justification du nouveau paramètre de spécification et des nouvelles limites.

| B.II.e.3 Changement dans la méthode d'essai du conditionnement primaire du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Changements mineurs dans une méthode d'essai approuvée | 1, 2, 3 | 1, 2 | IA |
| b) Autres changements dans une méthode d'essai (y compris remplacement ou ajout) | 1, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| c) Suppression d'une méthode d'essai lorsqu'une méthode d'essai alternative est déjà autorisée | 5 | 1 | IA |

Conditions

| |
|---|
| 1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la méthode d'essai actualisée est au moins équivalente à celle approuvée jusqu'à présent. |
| 2. La méthode d'analyse doit par 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 méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite. |
| 4. Le principe actif / le produit fini n'est pas une substance biologique/immunologique. |
| 5. Une méthode d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette méthode n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification de type IA/IA _{IN} . |
| Documentation |
| 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 méthode d'essai proposée est équivalente à la méthode approuvée jusqu'à présent. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle méthode d'essai. |

| B.II.e.4 Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire) | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Médicaments non stériles | 1, 2, 3 | 1, 2, 4 | IA |
| b) Le changement de la forme ou des dimensions concerne un élément fondamental du matériau de conditionnement, ce qui peut avoir des répercussions significatives sur l'administration, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini | | | II |
| c) Médicaments stériles | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. Pas de changement dans la composition qualitative ou quantitative du contenant. | | | |
| 2. Le changement ne concerne pas un élément fondamental du matériau de conditionnement affectant la délivrance, l'administration, la sécurité ou la stabilité du produit fini. | | | |
| 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 deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (au moins trois lots pour les médicaments biologiques ou immunologiques) ; en outre, le demandeur dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois (au moins six mois pour les médicaments biologiques ou immunologiques). 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. | | | |
| Documentation | | | |
| 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. | | | |
| 2. Sans objet pour la Suisse. | | | |

| |
|--|
| 3. Des études de revalidation ont été réalisées dans le cas de produits stériles stérilisés en fin de procédé. Les numéros des lots utilisés dans les études de revalidation doivent être indiqués, le cas échéant. |
| 4. 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) ainsi que, 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 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 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. |

| B.II.e.5 Changement de la taille de l'emballage du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|--|-------------------------|------|
| a) Changement du nombre d'unités (p. ex. comprimés, ampoules) dans un emballage | Cette modification doit être présentée au titre d'une modification réglementaire A.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 A.103 | | |
| c) Changement du poids / volume de remplissage de médicaments stériles multidoses (ou unidoses, utilisation partielle) à usage parentéral, y compris de médicaments biologiques/immunologiques | | | II |
| d) Changement du poids / volume de remplissage de médicaments multidoses (ou unidoses, utilisation partielle) à usage non parentéral | | 1, 2, 3 | IB |
| Documentation | | | |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation et, le cas échéant, révision des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage. | | | |
| 2. Justification de la taille d'emballage nouvelle/restante, indiquant que la taille nouvelle/restante est compatible avec la posologie 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 B.II.e.5.c) et d) : il est rappelé aux demandeurs que tout changement apporté au dosage du médicament requiert la soumission d'une demande d'extension de l'autorisation.

| B.II.e.6 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, modification de la protection d'aiguille (utilisation d'un plastique différent)] | 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 _{IN} |
| b) Changement qui n'a aucune incidence sur les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage | 1 | 1 | IA |
| Conditions | | | |
| 1. Le changement ne concerne aucun élément du matériau de conditionnement affectant la délivrance, l'administration, la sécurité ou la stabilité du produit fini. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation et, le cas échéant, révision des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage. | | | |

| B.II.e.7 Changement de fournisseur d'éléments de conditionnement ou de dispositifs d'administration (lorsqu'il est mentionné dans la documentation d'autorisation module 3) | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) Suppression d'un fournisseur | 1 | 1 | IA |
| b) Remplacement ou ajout d'un fournisseur | 1, 2, 3, 4 | 1, 2, 3 | IA |
| c) Tout changement concernant des fournisseurs de chambres d'inhalation pour les inhalateurs-doseurs | | | II |
| Conditions | | | |
| 1. Aucun élément de conditionnement ou dispositif d'administration n'est supprimé. | | | |
| 2. La composition qualitative et quantitative des éléments de conditionnement / dispositifs d'administration et les spécifications de conception restent les mêmes. | | | |
| 3. Les spécifications et la méthode du contrôle de qualité sont au moins équivalentes. | | | |
| 4. Le cas échéant, la méthode et les conditions de stérilisation restent identiques. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation. | | | |
| 2. Preuve du marquage « CE » pour les dispositifs destinés aux médicaments. | | | |
| 3. Le cas échéant, comparaison des spécifications actuelles et des spécifications proposées. | | | |

B.II.f) Stabilité

| B.II.f.1 Changement de la durée de conservation ou des conditions de stockage du produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | | |

| | | | |
|--|-------------|----------------|------------------------|
| a) Réduction de la durée de conservation du produit fini | | | |
| 1. Tel que conditionné pour la vente | 1 | 1, 2, 3 | IA_{IN} |
| 2. Après ouverture | 1 | 1, 2, 3 | IA_{IN} |
| 3. Après dilution ou reconstitution | 1 | 1, 2, 3 | IA_{IN} |
| b) Extension de la durée de conservation du produit fini | | | |
| 1. Tel que conditionné pour la vente (sur la base de données en temps réel) | | 1, 2, 3 | IB |
| 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 fondée sur l'extrapolation de données sur la stabilité qui ne sont pas en conformité avec les lignes directrices ICH (*) | | | II |
| 5. Extension de la durée de conservation d'un médicament biologique ou immunologique conformément à un protocole de stabilité approuvé | | 1, 2, 3 | IB |
| c) Changement des conditions de stockage des médicaments biologiques ou immunologiques lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées conformément à un protocole de stabilité actuellement approuvé | | | II |
| d) Changement des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué | | 1, 2, 3 | IB |
| e) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé | 1, 2 | 1, 4 | IA |
| Conditions | | | |
| 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. 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. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation. Les données concernées doivent contenir les résultats des études de stabilité appropriées en temps réel (portant sur toute la durée de conservation) réalisées conformément aux lignes directrices applicables en matière de stabilité sur au moins deux lots à l'échelle pilote ¹ du produit fini dans le matériau de conditionnement autorisé et/ou après ouverture ou reconstitution. Le cas échéant, il faudra inclure les résultats d'essais microbiologiques appropriés. | | | |
| 2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. | | | |
| 3. 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. | | | |
| 4. Justification des changements proposés. | | | |
| * Remarque : extrapolation inapplicable pour les médicaments biologiques/immunologiques. | | | |

¹ 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.

B.II.g) Espace de conception (Design Space) et protocoles de gestion des modifications après autorisation

| B.II.g.1 Introduction d'un nouvel espace de conception ou extension d'un espace de conception approuvé pour le produit fini, concernant : | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|----------------------|-------------------------|------|
| a) Une ou plusieurs opérations unitaires dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris les contrôles en cours de fabrication et/ou les méthodes d'essai en résultant | | 1, 2, 3 | II |
| b) Méthodes d'essai pour les excipients / produits intermédiaires et/ou le produit fini | | 1, 2, 3 | II |
| Documentation | | | |
| 1. 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) montrant que le demandeur a parfaitement compris comment les propriétés des matières et les paramètres du procédé influent sur les caractéristiques qui sont essentielles pour la qualité du produit fini. | | | |
| 2. Description de l'espace de conception sous forme de tableau, comprenant les variables (propriétés des matières et paramètres du procédé, selon le cas) et la fourchette proposée pour leurs valeurs. | | | |
| 3. Mise à jour des documents d'autorisation. | | | |

| B.II.g.2 Introduction d'un protocole de gestion des modifications pour le produit fini après autorisation | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|----------------------|-------------------------|------|
| | | 1, 2, 3 | II |
| 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.II.g.3 Suppression d'un protocole de gestion des modifications approuvé pour le produit fini | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|----------------------|-------------------------|------------------|
| | 1 | 1, 2 | IA _{IN} |
| 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. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Justification de la suppression proposée. | | | |
| 2. Mise à jour des documents d'autorisation. | | | |

| B.II.g.4 Changements apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|----------------------|-------------------------|------|
|--|----------------------|-------------------------|------|

| | | | |
|---|--|---|----|
| a) Changements majeurs apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications | | | II |
| b) Changements mineurs apportés à un protocole approuvé de gestion des modifications, qui n'ont pas d'incidence sur la stratégie définie dans le protocole | | 1 | IB |
| Documentation | | | |
| 1. Déclaration selon laquelle tous les changements restent dans le cadre des limites actuellement approuvées ; par ailleurs, déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas requise pour les médicaments biologiques/immunologiques. | | | |

| B.II.g.5 Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole approuvé de gestion des modifications | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|----------------------|-------------------------|------------------|
| a) La mise en œuvre du changement ne nécessite pas d'informations complémentaires | 1 | 1, 2, 4 | IA _{IN} |
| b) La mise en œuvre du changement nécessite des informations complémentaires | | 1, 2, 3, 4 | IB |
| c) Mise en œuvre d'un changement pour un médicament biologique/immunologique | | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. Le changement proposé a été effectué en parfaite conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications, ce qui nécessite une notification immédiatement après sa mise en œuvre. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Référence au protocole approuvé de gestion des modifications. | | | |
| 2. Déclaration précisant que le changement est en conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications et que les résultats de l'étude répondent aux critères d'acceptation indiqués dans le protocole ; par ailleurs, déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas requise pour les médicaments biologiques/immunologiques. | | | |
| 3. Résultats des études menées en conformité avec le protocole approuvé de gestion des modifications. | | | |
| 4. Mise à jour des documents d'autorisation. | | | |
| 5. Copie des spécifications approuvées du produit fini. | | | |

B.II.h Innocuité des agents adventices

| B.II.h.1 Mise à jour des informations relatives à l'« Évaluation de l'innocuité des agents adventices » (chapitre 3.2.A.2) | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|----------------------|-------------------------|------|
| a) Études relatives aux étapes de la fabrication ayant fait l'objet pour la première fois d'une recherche d'agents adventices | | | II |
| b) Remplacement d'études obsolètes relatives aux étapes de la fabrication et aux agents adventices déjà mentionnés dans la documentation : | | | |
| 1. Avec modification de l'évaluation du risque | | | II |
| 2. Sans modification de l'évaluation du risque | | 1, 2, 3 | IB |

| Documentation |
|---|
| 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 n'entraînent pas de modification de l'évaluation du risque. |
| 3. Le cas échéant, textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. |

1.2.3 B.III. CEP/EST/Monographies

| B.III.1 Présentation d'un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne, nouveau ou actualisé, ou suppression d'un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne pour un principe actif / pour une matière première, un réactif, un produit intermédiaire utilisés dans la fabrication d'un principe actif / ou pour un excipient | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|----------------------|-------------------------|------------------|
| a) Certificat de conformité à la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne | | | |
| 1. Nouveau certificat présenté par un fabricant déjà approuvé | 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11 | 1, 2, 3, 4 | IA _{IN} |
| 2. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé | 1, 2, 3, 4, 8 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| 3. Nouveau certificat présenté par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout) | 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA _{IN} |
| 4. Suppression de certificats (lorsqu'il existe plusieurs certificats pour une matière) | 10 | 3 | IA |
| 5. Nouveau certificat pour un principe actif non stérile destiné à être utilisé dans un médicament stérile, lorsque de l'eau est utilisée dans les dernières étapes de la synthèse et que la matière n'est pas déclarée exempte d'endotoxines | | 1, 2, 3, 4, 5, 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 / un excipient | | | |
| 1. Nouveau certificat pour un principe actif, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé | 3, 5, 6, 11 | 1, 2, 3, 4 | IA _{IN} |
| 2. Nouveau certificat pour une matière première / un réactif / un produit intermédiaire / un excipient, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé | 3, 6, 9 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| 3. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé | 7, 9 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| 4. Suppression de certificats (lorsqu'il existe plusieurs certificats pour une matière) | 10 | 3 | IA |
| 5. Certificat nouveau / actualisé présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé utilisant des matières d'origine | | | II |

| | | | |
|---|--|--|--|
| humaine ou animale pour lesquelles une évaluation des risques quant à une éventuelle contamination par des agents adventices est requise | | | |
| Conditions | | | |
| 1. Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit fini restent inchangées. | | | |
| 2. Les éventuelles spécifications additionnelles (à la Pharmacopée européenne) restent inchangées (resserrement exclu) pour les impuretés (à l'exclusion des solvants résiduels, à condition qu'ils soient en conformité avec les exigences ICH) et pour les exigences spécifiques au produit (p. ex. profil granulométrique ou forme polymorphique), le cas échéant. | | | |
| 3. 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. | | | |
| 4. 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 si les données justifiant une période de recontrôle ne figurent pas déjà dans la documentation d'autorisation. | | | |
| 5. Le principe actif / la matière première / le réactif / le produit intermédiaire / l'excipient n'est pas stérile. | | | |
| 6. Sans objet pour les médicaments à usage humain. | | | |
| 7. Sans objet pour les médicaments à usage humain. | | | |
| 8. Pour les préparations végétales : la voie de fabrication, la forme physique, le solvant d'extraction et le rapport drogue-extrait natif (DER) doivent rester inchangés. | | | |
| 9. Si de la gélatine fabriquée à partir d'os doit être utilisée dans un médicament à usage parentéral, elle doit uniquement être fabriquée en conformité avec les exigences nationales en vigueur. | | | |
| 10. Il reste au moins un fabricant de la même substance dans la documentation d'autorisation. | | | |
| 11. Si le principe actif n'est pas stérile mais doit être utilisé dans un médicament stérile, alors, selon le certificat de conformité à la Pharmacopée européenne, 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 être déclaré exempt d'endotoxines bactériennes. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Copie du certificat de conformité à la pharmacopée européenne en vigueur (actualisé). | | | |
| 2. En cas d'ajout d'un site de fabrication, la comparaison des fabricants approuvés jusqu'à présent et proposés. | | | |
| 3. Mise à jour des documents d'autorisation (présentés au format CTD), y compris le formulaire <i>Renseignements concernant les fabricants HMV4</i> mis à jour, le cas échéant. | | | |
| 4. Le cas échéant, des justificatifs pour toutes les substances entrant dans le 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> (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 HMV4</i> actualisé. | | | |
| 5. Pour un nouveau fabricant de principe actif : formulaire <i>Déclaration du responsable technique pour les fabricants étrangers HMV4</i> complété et signé et certificats de contrôle du respect des BPF sur le site. | | | |

6. Une preuve appropriée de la conformité de l'eau utilisée dans les dernières étapes de la synthèse du principe actif avec les exigences correspondantes concernant la qualité de l'eau à usage pharmaceutique.

| B.III.2 Changement en vue de se conformer à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée helvétique | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|
| a) Changement des spécifications d'une substance ne figurant pas auparavant dans 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, 5 | 1, 2, 3, 4 | IA_{IN} |
| 2. Excipient / matière première du principe actif | 1, 2, 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, 5 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| c) Changement des spécifications en vue de passer de la Pharmacopée helvétique à la Pharmacopée européenne | 1, 4, 5 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| Conditions | | | |
| 1. Le changement a lieu exclusivement pour se mettre en totale conformité avec la pharmacopée. Tous les essais prévus dans la spécification (à l'exception d'éventuels essais 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. profil granulométrique, forme polymorphique, biodosages ou agrégats). | | | |
| 3. Aucun changement significatif du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif, à moins que les spécifications ne soient durcies. | | | |
| 4. Une validation supplémentaire n'est pas exigée en cas d'ajout ou de modification d'une méthode de pharmacopée. | | | |
| 5. Pour les préparations végétales : la voie de fabrication, la forme physique, le solvant d'extraction et le rapport drogue-extrait natif (DER) doivent rester inchangés. | | | |
| 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 tous les essais 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 phytomédicaments, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement 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). | | | |
| Remarque : il n'est pas nécessaire d'informer Swissmedic de l'édition d'une monographie 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 médicament autorisé. | | | |

1.2.4 B.IV. Dispositifs médicaux

| B.IV.1 Changement d'un dispositif doseur ou d'administration | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|----------------------|-------------------------|------------------------|
| a) Ajout ou remplacement d'un dispositif ne faisant pas partie intégrante du conditionnement primaire | | | |
| 1. Dispositif muni du marquage « CE » | 1, 2, 3, 6, 7 | 1, 2, 4 | IA_{IN} |
| 2. Sans objet pour les médicaments à usage humain | | | |
| 3. Chambre d'inhalation pour les inhalateurs-doseurs ou autre dispositif susceptible d'avoir une répercussion significative sur l'administration du principe actif contenu dans le produit (p. ex. nébuliseur) | | | II |
| b) Suppression d'un dispositif | 4, 5 | 1, 5 | IA_{IN} |
| c) Ajout ou remplacement d'un dispositif faisant partie intégrante du conditionnement primaire | | | II |
| Conditions | | | |
| 1. Le dispositif doseur ou d'administration proposé doit délivrer précisément la dose requise du médicament conformément à la posologie approuvée ; les résultats des études réalisées doivent être disponibles. | | | |
| 2. Le nouveau dispositif doit être compatible avec le médicament. | | | |
| 3. Le changement ne doit pas donner lieu à des modifications substantielles des textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage. | | | |
| 4. Le médicament peut toujours être administré de manière précise. | | | |
| 5. Sans objet pour les médicaments à usage humain. | | | |
| 6. Le dispositif médical n'est pas utilisé comme solvant du médicament. | | | |
| 7. Si une fonction de mesure est prévue, elle doit être couverte par le marquage « CE ». | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Mise à jour des documents d'autorisation, y compris une description, un schéma détaillé et la mention de la composition du matériau du dispositif, le cas échéant du fournisseur ainsi que, le cas échéant, les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. | | | |
| 2. Preuve du marquage « CE » et, si une fonction de mesure est prévue, la preuve du marquage « CE » doit également inclure le numéro à quatre chiffres de l'organisme notifié. | | | |
| 3. Sans objet pour les médicaments à usage humain. | | | |
| 4. Sans objet pour la Suisse. | | | |
| 5. Justification de la suppression du dispositif. | | | |
| Remarque concernant B.IV.1.c : 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. | | | |

1.3 C. Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance**1.3.1 C.I. Médicaments à usage humain**

| C.I.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_{IN} |
| 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 |

Conditions

1. La modification reproduit le libellé demandé par Swissmedic, aucune évaluation complémentaire / information supplémentaire n'est exigée.

Documentation

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 déclaration selon laquelle 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.I.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 | 1, 2 | IA_{IN} |
| b) 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 (p. ex. comparabilité) | | | II |

Conditions

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 »). |
| Documentation |
| 1. Sans objet pour la Suisse. |
| 2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. |

| C.I.3 Changement(s) dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage correspondant aux conclusions d'une procédure de Swissmedic concernant les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) ou les études de sécurité post-autorisation (PASS) | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|------------------|
| a) Reproduction du libellé convenu avec Swissmedic | 1 | 1, 2 | IA _{IN} |
| b) 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 |

| |
|--|
| Conditions |
| 1. La modification reproduit le libellé demandé par Swissmedic ; aucune évaluation complémentaire / information supplémentaire n'est exigée. |
| Documentation |
| 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.I.4 Changement(s) 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 pharmacovigilance² | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | | II |

| C.I.5 Changement dans la catégorie de remise | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| 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 | | 2 | IB |
| b) Pour tous les autres médicaments | | 1, 2 | II |

| |
|--|
| Documentation |
| 1. Documentation scientifique. |
| 2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. |

| C.I.6 Changement(s) de la ou des indications thérapeutiques | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|

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

| | | | |
|--|--|-------------------|-----------|
| a) Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée | | 1, 2, 3, 4 | II |
| b) Suppression d'une indication thérapeutique | | 4 | IB |
| Documentation | | | |
| 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"> - section 2.4 complétée par les points critiques pertinents pour la sécurité ; - analyse bénéfique/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. - Une évaluation des risques environnementaux (<i>Environmental Risk Assessment – ERA</i>) doit être présentée, car il y a lieu de supposer que les élargissements 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. | | | |
| 3. Clinique : études sur l'efficacité et la sécurité pour la ou les nouvelles indications <ul style="list-style-type: none"> - Études sur la pharmacocinétique (sections 5.3.1 et 5.3.3) [le cas échéant], par exemple <ul style="list-style-type: none"> - analyse de la pharmacocinétique chez des populations particulières qui n'ont pas été étudiées pour l'indication primaire (section 5.3.3.3) ; - 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] ; - études d'interaction supplémentaires sur la cinétique de population (section 5.3.3.5). - Études sur la pharmacodynamique (section 5.3.4) <ul style="list-style-type: none"> - Analyse du mécanisme d'action dans la ou les nouvelles indications revendiquées. - Éventuellement analyses de pharmacocinétique/pharmacodynamique relatives à la détermination de la concentration efficace effective. - Études sur l'efficacité et la sécurité (section 5.3.5) <ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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. - Éventuellement analyse groupée des données de phase III (et de phase II). - 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 C.I.101 <i>Changement(s) dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage suite à des nouvelles données en matière de recommandation posologique et/ou concernant l'extension d'autorisation 2.c) Modification ou ajout d'un dosage.</i> | | | |
| 4. Textes d'information sur le médicament révisés. | | | |

| C.I.7 Suppression | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| a) D'une forme pharmaceutique | | 1, 2 | IB |
| b) D'un dosage | | 1, 2 | IB |
| Documentation | | | |

| |
|---|
| 1. Déclaration selon laquelle les présentations restantes du produit sont adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnées dans l'information professionnelle ³ . |
| 2. Textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage révisés. |

C.I.8 – C.I.11 : sans objet pour la Suisse

| C.I.12 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_{IN}⁴ |
| Conditions | | | |
| 1. Le médicament est inclus dans la liste des médicaments qui doivent faire l'objet d'une surveillance supplémentaire ou en est retiré. | | | |
| Documentation | | | |
| 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.I.13 Autres modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance et pour lesquelles des études doivent être soumises à Swissmedic | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | | II |

| C.I.100 Changement(s) influant sur la sécurité 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 | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | | II |

| C.I.101 Changement(s) dans les textes d'information sur le médicament et/ou d'emballage suite à des nouvelles données en matière de recommandation posologique | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | 1, 2, 3 | II |
| Documentation | | | |
| 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"> - section 2.4 complétée par les points critiques pertinents pour la sécurité ; - analyse bénéfique/risque concernant la nouvelle recommandation posologique, avec une prise en considération particulière des marges de sécurité. | | | |

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

⁴ 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).

| |
|--|
| <p>3. Clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 ; - si seul l'intervalle posologique change, un <i>bridging</i> pharmacocinétique ou pharmacodynamique peut être suffisant. |
|--|

| C.I.102 Extension de l'exclusivité des données pour les extensions d'indications | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | 1, 2, 3 | 1 | II |
| Conditions | | | |
| 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. | | | |
| 3. La nouvelle indication est appuyée par des essais cliniques complets. | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Preuve pertinente 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. | | | |

| C.I.103 Exclusivité des données pour un usage uniquement pédiatrique | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | 1, 2, 3 | | IB |
| Conditions | | | |
| 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 LPT et toutes les mesures relatives à la population interrogée d'après le plan d'investigation pédiatrique sont remplies. | | | |

| C.I.104 Exclusivité des données pour les médicaments importants contre des maladies rares (ODS) | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | 1, 2 | | IB |
| Conditions | | | |
| 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

| X. Modifications des DPP | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|------------------|
| a) Type IA _{IN} (selon UE D. DPP/DPAV) | 1 | 1, 2 | IA _{IN} |
| b) Type IA (selon UE D. DPP/DPAV) | 1 | 1, 2 | IA |
| c) Type IB (selon UE D. DPP/DPAV) | 1 | 1, 2 | IB |
| d) Type II (selon UE B.V.a.1 DPP/DPAV et D. DPP/DPAV) | | | |
| 1. Première inclusion d'un nouveau dossier permanent du plasma (UE B.V.a.1.a) | 1 | 1, 2 | II |
| 2. Autre modification de type II (UE D. DPP/DPAV) | 1 | 1, 2 | II |
| Conditions | | | |
| 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 « B.V.a.1 DPP/DPAV » et « D. DPP/DPAV ». | | | |
| Documentation | | | |
| 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 et des médicaments selon l'art. 15, al. 1, let. b LPT

| Y.1 Modification du dossier restreint | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | 1 | 1 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. Voir l'ordonnance sur les médicaments complémentaires et les phytomédicaments (OAMédcophy). | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Voir l'OAMédcophy annexe 3. | | | |

| 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 LPT | 1 | 1 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. La modification concerne une information fournie dans le dernier formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification par déclaration OAMédcophy HMV4</i> . | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification par déclaration OAMédcophy HMV4</i> actualisé. | | | |

| Y.3 Modification du dossier maître | Conditions à remplir | Documentation à fournir | Type |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | 1 | 1 | IB |
| Conditions | | | |
| 1. La modification concerne une information fournie dans le dernier formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification par déclaration OAMédcophy HMV4</i> . | | | |
| Documentation | | | |
| 1. Formulaire <i>Nouvelle autorisation / modification par déclaration OAMédcophy HMV4</i> actualisé. | | | |

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

| | |
|-----------|---|
| 1. | 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 suivante : - modifications du principe actif d'un vaccin saisonnier, pré-pandémique ou pandémique contre la grippe humaine. |
| | 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. |
| 2. | 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. ⁵ |
| 3. | Sans objet pour les médicaments à usage humain |

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