



Changements survenus après l'avis de conformité [AC] : Lignes directrices sur la qualité des médicaments vétérinaires



Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title:
Post-Notice of Compliance (NOC) Changes: Guidance for quality of veterinary drugs

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télééc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2024

Date de publication : janvier 2024

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H164-352/2024F-PDF
ISBN : 978-0-660-49105-9
Pub. : 230700

Table des matières

Aperçu.....	1
Objectifs.....	1
Portée et application	1
Contexte	2
Registre des modifications du document.....	2
Remarque sur les lignes directrices en général.....	3
Liens connexes.....	3
Catégories de déclarations.....	4
Introduction	4
Niveau I - Suppléments	4
Niveau II - Préavis de modification.....	5
Niveau III - Déclarations annuelles	5
Changements de Niveau IV - Registres de modification	5
Documentation	7
Introduction.....	7
Données à l'appui :	7
Document certifié d'information sur le produit.....	7
Changements de Niveau I et de Niveau II	7
Données à l'appui communes aux changements de Niveau I et de Niveau II	7
Certificat de conformité (CEP)	8
Changements de Niveau III	8
Changements de Niveau IV	9
Données cliniques.....	9
Études comparatives in vitro.....	10
Essai de stabilité	10
Développement pharmaceutique et conception de qualité	11
Changements multiples	11
Exemples de changements survenus après l'avis de conformité (substance médicamenteuse)	13
Introduction	13
3.2.S.1 Renseignements généraux	13
3.2.S.2 Fabrication	14
3.2.S.3 Caractérisation	22

3.2.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse.....	23
3.2.S.6 Dispositif de fermeture des contenants	26
3.2.S.7 Stabilité	27
Exemples de changements survenus après l’avis de conformité (produit médicamenteux)	29
3.2.P.1 Description et composition du produit médicamenteux.....	29
3.2.P.2 Développement pharmaceutique	37
3.2.P.3 Fabrication	38
3.2.P.4 Contrôle des excipients.....	43
3.2.P.5 Contrôle du produit médicamenteux	44
3.2.P.7 Dispositif de fermeture des contenants.....	49
3.2.P.8 Stabilité.....	52
3.2.R.2 Dispositifs	55
Annexes.....	58
Annexe 1 : Recommandations pour la réalisation et l'évaluation de profils comparatifs de dissolution	58
Annexe 2 : Changements aux excipients.....	60
Annexe 3 : Exemples de changements de niveau IV	61
Annexe 4 : Glossaire	62

Aperçu

Objectifs

La présente ligne directrice a 3 grands objectifs :

1. Fournir une orientation sur les changements liés à la qualité survenus après l'avis de conformité (AC) pour les médicaments vétérinaires.
2. Faciliter la classification des changements à la qualité d'un nouveau médicament vétérinaire pour lequel un AC a été délivré en vertu de l'article C.08.004 du *Règlement sur les aliments et drogues* (le Règlement).
3. Donner aux promoteurs des conseils sur les catégories de déclarations et des recommandations relatives aux données à l'appui d'un changement à la qualité.

Portée et application

La présente ligne directrice s'applique aux promoteurs qui ont l'intention d'apporter des changements à des drogues nouvelles vétérinaires pour lesquelles un AC a été délivré en vertu de l'article C.08.004 du Règlement.

Elle ne s'applique pas aux produits biologiques vétérinaires réglementés par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA), comme les vaccins biologiques. Veuillez consulter les lignes directrices et les politiques applicables de l'ACIA au sujet des produits biologiques vétérinaires.

Consultez le document de Santé Canada intitulé *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Qualité - Ligne directrice sur les produits biologiques visant les produits réglementés par la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutique (DMBR)* lorsque :

- des outils biotechnologiques sont utilisés à n'importe quelle étape de la synthèse de la ou des substances médicamenteuses, comme :
 - le clonage de l'ADN
 - le ciblage génique
 - la technologie de l'ADNr
- des processus biologiques, comme la fermentation, sont utilisés pendant la fabrication d'un médicament vétérinaire

Nous encourageons les promoteurs à communiquer avec la Direction des médicaments vétérinaires (DMV) pour obtenir des détails sur les conditions, les exigences en matière de données et la classification des présentations.

ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10 et ICH Q11 s'appliquent aux médicaments à usage humain seulement. Cependant, les concepts connexes sont également utiles dans le contexte des médicaments vétérinaires. Nous conseillons aux promoteurs de présentations de médicaments vétérinaires de se référer aux lignes directrices pertinentes de l'ICH.

Veillez lire les présentes lignes directrices conjointement avec :

- Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document-cadre - Lignes directrices sur les médicaments vétérinaires
- Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur l'innocuité et l'efficacité - Lignes directrices sur les médicaments vétérinaires
- [Autres lignes directrices connexes de Santé Canada](#)

Des renseignements sur les exigences générales en matière de présentation et les normes de rendement cibles se trouvent dans les [Lignes directrices sur la gestion des présentations réglementaires des médicaments vétérinaires](#) .

Contexte

La présente ligne directrice remplace celle qui figurait à l'annexe 2 « Changements survenus après l'avis de conformité - Médicaments vétérinaires », du document *Ligne directrice - Changements survenus après l'avis de conformité : Document sur la qualité* (2019). Le présent document a été mis à jour par souci de clarté et d'uniformité. Il sera mis à jour périodiquement de façon à mettre l'accent sur l'application d'une approche scientifique et fondée sur le risque à l'évaluation de la qualité pharmaceutique de ces produits. Des lignes directrices à jour sont nécessaires pour fournir de l'information à l'appui des changements à la qualité des nouveaux médicaments selon une approche modernisée, scientifique et fondée sur le risque dans ce domaine.

Registre des modifications du document

- L'annexe 2 de la *Ligne directrice : Changements survenus après l'avis de conformité (AC) - Document sur la qualité* (2019) a été transformé en un document distinct sur les médicaments vétérinaires.
- La ligne directrice a été restructurée afin qu'elle puisse être publiée sur le Web.
- Un document certifié d'information sur le produit (DCIP) complet est recommandé pour tous les changements à la qualité survenus après l'avis de conformité. Reportez-vous à la nouvelle section « Données à l'appui - Document certifié d'information sur le produit (DCIP) » de la ligne directrice.
- Les commentaires formulés par l'industrie pendant la consultation ont été pris en compte dans l'ensemble de la ligne directrice.
- Des exemples de changements ont été ajoutés, supprimés ou révisés afin de clarifier les exigences et fournir les lignes directrices supplémentaires demandées par l'industrie. Voici les principales révisions apportées à la ligne directrice :
 - Ajout de nouveaux exemples afin d'inclure des exigences distinctes pour les produits de départ, les produits intermédiaires et la substance médicamenteuse finale
 - Ajout d'un nouvel exemple pour les changements concernant le certificat de conformité (CEP)
 - Ajout d'un nouvel exemple pour les changements concernant le dispositif de fermeture des contenants
 - Ajout d'un nouvel exemple pour les changements concernant la période de stabilité du produit en cours d'utilisation
 - Fusion des exemples, car les mêmes exigences s'appliquent à toutes les formes posologiques à libération immédiate, y compris les prémélanges médicamenteux
 - Fusion des exemples pour les changements concernant le protocole de stabilité après l'approbation
 - Plusieurs changements ont maintenant diverses catégories de changements pour donner à l'industrie plus de souplesse dans la présentation des changements
 - Certaines conditions et données à l'appui de certains changements ont été supprimées ou révisées pour clarifier les exigences
 - Les données à l'appui concernant la procédure relative à la libération en fonction des paramètres ont été révisées pour clarifier les attentes
 - Des mises à jour générales ont été apportées au texte pour clarifier les exigences
 - Des renvois à des lignes directrices connexes ont été ajoutés ou révisés (notamment à des lignes directrices du VICH et de l'ICH ainsi qu'aux lignes directrices de Santé Canada sur la libération en fonction des paramètres)

Remarque sur les lignes directrices en général

Les lignes directrices visent à orienter l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux lois et règlements en vigueur. Elles fournissent également des conseils au personnel de Santé Canada sur la manière de réaliser des mandats et d'atteindre les objectifs fixés de façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi. Par conséquent, elles peuvent être appliquées avec souplesse. Toutefois, pour être acceptables, les autres approches des principes et pratiques décrits dans le présent document doivent s'appuyer sur une justification adéquate. Les autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour veiller à ce qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Comme toujours, Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel, ou de définir des conditions qui ne sont pas expressément décrites dans le présent document, afin de nous aider à évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique. Nous nous engageons à justifier de telles demandes et à documenter clairement ces décisions.

Le présent document doit être lu en même temps que les sections pertinentes du Règlement et des autres lignes directrices applicables.

Liens connexes

- [Lignes directrices sur la gestion des présentations réglementaires des médicaments vétérinaires](#)
- [Changements survenus après l'avis de conformité : Document-cadre pour les médicaments vétérinaires](#)
- [Changements survenus après l'avis de conformité : Lignes directrices sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments vétérinaires](#)

Catégories de déclarations

Introduction

Les critères suivants visent à orienter la classification d'un changement lié à la qualité. Des exemples de changements précis fondés sur l'application de ces critères figurent dans les sections de la présente ligne directrice abordant des exemples de changements survenus après l'AC (pour les [substances médicamenteuses](#) ou les [produits médicamenteux](#)).

Nous conseillons aux promoteurs de faire preuve de prudence lorsqu'ils classifient une série de changements pour un même produit médicamenteux destinés à être mis en œuvre simultanément ou graduellement. Bien que certains changements pris isolément peuvent être classés dans une catégorie de déclaration particulière (par exemple, changement à déclaration obligatoire), collectivement, les changements peuvent justifier une catégorie de déclaration à risque plus élevé (comme Suppléments). Pour plus de renseignements, consultez la [section sur les changements multiples](#).

Si la présentation a été mal classifiée, nous en aviserons le promoteur à l'étape de la présélection. Communiquez avec la Direction des médicaments vétérinaires pour obtenir de l'aide afin de classer un changement ou une série de changements.

Courriel : vdd.skmd.so-dgps.dmv.cp@hc-sc.gc.ca

Niveau I - Suppléments

Les changements de Niveau I - Suppléments (changements majeurs à la qualité) apportés à une drogue nouvelle sont :

- « très différents » en ce qui a trait aux questions précisées au paragraphe C.08.003 (2) du Règlement **et**
- peuvent avoir un effet indésirable sur certains facteurs du produit médicamenteux, car ils peuvent avoir un lien avec son innocuité ou son efficacité. Ces facteurs sont les suivants :
 - Pureté
 - Qualité
 - Activité
 - Identité
 - Concentration

En général, un changement étayé par une documentation exhaustive ou nécessitant une évaluation approfondie des documents à l'appui est considéré comme un changement de Niveau I - Suppléments (changement majeur à la qualité). C'est le cas, par exemple, d'un changement appuyé par des études in vivo. Santé Canada a ainsi la possibilité d'appliquer les principes de la gestion du risque en disposant du temps nécessaire pour procéder à une évaluation appropriée de la documentation.

Cette évaluation prendra en considération les éléments suivants :

- Toute incidence potentielle sur la disponibilité sur le marché
- Effets indésirables sur les facteurs suivants du produit médicamenteux :
 - Pureté
 - Qualité
 - Activité
 - Identité
 - Concentration

Les changements apportés dans cette catégorie de déclaration doivent être présentés à Santé Canada (avec les données à l'appui recommandées) en tant que :

- supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN)
- supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN)

Le promoteur ne peut mettre en œuvre le changement avant qu'un AC ait été délivré.

Niveau II - Préavis de modification

Les changements de Niveau II - Préavis de modification (changements modérés à la qualité) ont un potentiel modéré d'avoir un effet indésirable sur certains facteurs du produit médicamenteux, car ils peuvent avoir un lien avec son innocuité ou son efficacité, mais ne nécessitent **pas** la délivrance d'un AC. Ces facteurs sont les suivants :

- Pureté
- Qualité
- Activité
- Identité
- Concentration

Les changements apportés à la fiche dans cette catégorie de déclaration sont présentés à Santé Canada comme un préavis de modification, et doivent être accompagnés des données à l'appui recommandées. Les promoteurs ne doivent pas apporter de changements de Niveau II tant qu'une lettre de non-objection n'a été émise.

Niveau III - Déclarations annuelles

Les changements de Niveau III - Déclarations annuelles (changements mineurs à la qualité) risquent peu d'avoir un effet indésirable sur certains facteurs du produit médicamenteux en raison d'un lien avec son innocuité ou son efficacité. Ces facteurs sont les suivants :

- Pureté
- Qualité
- Activité
- Identité
- Concentration

Le promoteur peut mettre en œuvre les changements appartenant à cette catégorie de déclaration sans que les données qui les appuient ne soient préalablement examinées par Santé Canada. Soumettez tous vos changements de Niveau III à l'aide du [Formulaire de déclaration de changements de Niveau III : Changements survenus après l'avis de conformité \(AC\) pour les médicaments vétérinaires](#) :

- au moment de la mise en œuvre du changement **ou**
- pendant la période de notification annuelle de drogue conformément à l'article C.01.014.5 du Règlement

Changements de Niveau IV - Registres de modification

Les changements de Niveau IV (liés à la qualité seulement) sont des changements apportés à une drogue nouvelle qui :

- **ne sont pas** de Niveau I, de Niveau II ou de Niveau III
- **n'ont aucun** effet indésirable attendu sur certains facteurs pouvant être liés à l'innocuité ou à l'efficacité du produit médicamenteux

Ces facteurs sont les suivants :

- Pureté
- Qualité
- Activité
- Identité
- Concentration

Le promoteur peut mettre en œuvre les changements appartenant à cette catégorie de déclaration sans que les données qui les appuient ne soient préalablement examinées par Santé Canada. Les changements doivent :

- être conservés dans le dossier du produit médicamenteux par le promoteur ou le fabricant
- se conformer aux exigences du titre 2 du Règlement concernant les bonnes pratiques de fabrication

Une liste d'exemples de changements de Niveau IV figure à l'[annexe 3](#) de la présente ligne directrice.

Documentation

Introduction

Cette section contient des renseignements généraux sur la documentation, dont les données à l'appui communes aux catégories de déclaration. Pour connaître les autres exigences particulières en matière de documentation, reportez-vous aux sections où figurent des exemples de changements survenus après l'AC (pour la [substance médicamenteuse](#) ou le [produit médicamenteux](#)). Elles comprennent des recommandations sur les données à l'appui d'un changement donné, qui doivent être présentées à Santé Canada ou conservées par le promoteur. Une justification appropriée est requise lorsque les données à l'appui ne peuvent pas être fournies.

Données à l'appui :

Document certifié d'information sur le produit

Le document certifié d'information sur le produit (DCIP) contient un registre précis des données techniques de la présentation du médicament au moment de la délivrance de l'AC. Il doit servir de document de référence officiel au cours des inspections suivant l'approbation et des évaluations des changements apportés après l'approbation effectuée par Santé Canada. Ce document permet d'accélérer le processus d'examen et de faciliter la gestion d'éventuels changements apportés après l'approbation. Consultez le [modèle de document certifié d'information sur le produit \(DCIP\) de la DMV](#) pour les situations suivantes et fournissez les documents requis comme suit :

1. Lorsque des changements à des produits sont proposés avec un DCIP approuvé.

Présenter une copie électronique (document Microsoft Word en suivi des modifications) de la version révisée de la DCIP et les sections mises à jour touchées par le changement proposé.

2. Lorsque des changements à des produits sont proposés sans un DCIP approuvé.

Présenter copie électronique du DCIP en format Microsoft Word. Utiliser le suivi des modifications pour les sections touchées par les changements nouvellement proposés qui n'ont pas été approuvés auparavant par Santé Canada. Ajouter un énoncé dans le tableau sommaire de la page titre confirmant que les renseignements qui figurent dans la DCIP sont exacts, complets et conformes aux renseignements sur la qualité approuvés pour le produit.

Un DCIP complet doit être présenté en même temps que des changements de Niveau I ou de Niveau II. Si vous avez des questions ou des préoccupations, communiquez avec les gestionnaires de projets de réglementation ou la Division de la gestion des présentations et du savoir à vdd.skmd.so-dgps.dmv.cp@hc-sc.gc.ca.

Changements de Niveau I et de Niveau II

Joindre à la présentation toutes les données recommandées à l'appui du changement. Présenter les données comme indiqué ci-dessous.

Fournissez une justification détaillée lorsque vous ne pouvez pas présenter les données justificatives recommandées.

Données à l'appui communes aux changements de Niveau I et de Niveau II

S'il y a lieu, joindre à la trousse de présentation des changements à la qualité de Niveau I et de Niveau II :

- une lettre d'accompagnement qui comprend une brève description et une justification des changements apportés

- une liste décrivant chaque changement de façon suffisamment détaillée pour qu'il soit facile d'évaluer rapidement si la catégorie de déclaration appropriée a été utilisée, ainsi qu'un tableau soulignant les renseignements déjà approuvés et ceux qui sont proposés
- une copie électronique (document Microsoft Word en suivi des modifications) de :
 - l'encart de l'emballage
 - un échantillon des étiquettes intérieure et extérieure indiquant les changements proposés **et**
 - le document certifié d'information sur le produit (DCIP) pertinent

Des recommandations se trouvent également dans les sections portant sur les exemples de changements survenus après l'AC qui indiquent les renseignements spécifiques à l'appui des divers changements à la qualité. À noter que les renseignements communs ne sont pas répétés d'un exemple de changement à l'autre dans la présente ligne directrice.

Quand des renvois sont faits à des renseignements présentés antérieurement, des détails sur ces renseignements doivent être donnés dans la lettre d'accompagnement. Par exemple :

- Marque nominative du produit médicamenteux
- Nom du fabricant ou du promoteur
- Type de présentation
- Numéro de contrôle
- Date d'approbation

Certificat de conformité (CEP)

Nous encourageons l'utilisation d'un certificat de conformité pour les monographies de la pharmacopée européenne (CEP) émis par la Direction européenne pour la qualité des médicaments et des soins de santé (DEQM) du Conseil de l'Europe à l'appui des changements apportés aux substances médicamenteuses utilisées dans les produits pharmaceutiques à usage vétérinaire. De plus, il est possible de fournir des CEP liés à l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) à l'appui des matières premières, des réactifs auxiliaires ou des réactifs d'origine biologique à risque de transmettre des agents reliés à l'EST et à l'encéphalopathie spongiforme bovine. Communiquez avec la Direction des médicaments vétérinaires pour obtenir de plus amples renseignements.

En ce qui concerne la [Ligne directrice : Utilisation de certificats de conformité à titre d'information à l'appui des présentations de drogue](#) (2017/08/21) de Santé Canada, les promoteurs doivent savoir que :

- le terme « fiche maîtresse » (FM) utilisé à la section 4 est synonyme du terme « fiche maîtresse des substances actives »
- si l'entreprise possède un certificat de conformité (PEC) valide et qu'elle peut fournir toutes les attestations conformément à la ligne directrice (section 2.1), elle est encouragée à présenter un PEC à l'appui des renseignements sur la substance médicamenteuse. L'information minimale requise est décrite à la section 2.2 de la ligne directrice
- la fiche maîtresse des substances actives doit être fournie dans tous les cas mentionnés à la section 2.3 de la ligne directrice

Changements de Niveau III

Les promoteurs ne doivent pas présenter de données générées à l'appui d'un changement de Niveau III à l'aide du [Formulaire de déclaration de changements de Niveau III](#). Santé Canada peut demander ces données, que les promoteurs doivent mettre à sa disposition dans un délai de 30 jours civils.

Tout changement de Niveau III qui a été apporté doit être annoté dans les documents concernés. Les dates de mise en œuvre doivent :

- être clairement indiquées (par exemple, l'encart de l'emballage et le DCIP)
- figurer dans la prochaine présentation pour un changement de Niveau I - Supplément ou de Niveau II - Préavis de modification qui nécessite également un changement d'étiquette ou à la qualité

Les changements de Niveau III présentés chaque année pendant la période annuelle de déclaration du promoteur doivent comprendre :

- tous les changements de Niveau III apportés à chaque drogue nouvelle pour laquelle un AC a été délivré **et** qui ont été mis en œuvre au cours des 12 mois précédents doivent être compilés à l'aide du Formulaire de déclaration de changements de Niveau III : Changements survenus après l'avis de conformité (AC)
- un Formulaire de déclaration de changements de Niveau III : Changements survenus après l'avis de conformité (AC) rempli pour chaque drogue pour laquelle un AC a été délivré

Seule une copie des étiquettes annotées et révisées ainsi que des encarts d'emballage ou du DCIP est demandée lors du dépôt d'une présentation pour un changement de Niveau I - Supplément ou de Niveau II - Préavis de modification qui nécessite également un changement d'étiquette ou à la qualité. Il faut indiquer clairement les dates de mise en œuvre des changements de Niveau III.

Changements de Niveau IV

Les changements à la qualité appartenant à cette catégorie doivent :

- être conservés dans le dossier du produit par le promoteur ou le fabricant
- se conformer aux exigences du titre 2 du Règlement concernant les bonnes pratiques de fabrication

Il faut annoter ces changements dans les documents concernés (par exemple, l'encart de l'emballage et le DCIP) lors du dépôt de la prochaine présentation pour un changement qui nécessite également un changement d'étiquette ou à la qualité.

Données cliniques

Pour un certain nombre de changements décrits dans la présente ligne directrice, des recommandations ont été formulées au sujet des données cliniques ou des données comparatives sur la biodisponibilité à l'appui de ceux-ci.

La nature d'un changement et les conditions connexes remplies pour ce changement, ainsi que le type de produit et ses caractéristiques dictent généralement la nécessité de données cliniques. Ces caractéristiques peuvent être les suivantes :

- Indications
- Formulation
- Forme posologique
- Profil pharmacocinétique
- Propriétés physicochimiques

Dans certaines situations, lorsque des critères précis sont respectés, les promoteurs peuvent présenter une demande d'exemption à l'égard des études in vivo (cliniques). Ce type d'exemption est aussi connu sous le nom de bioéquivalence.

Les données cliniques peuvent prendre la forme d'un ou de plusieurs des éléments suivants :

- Études sur l'appétibilité
- Données de pharmacovigilance
- Études in vivo en laboratoire
- Données d'essais d'innocuité ou d'efficacité sur le terrain

- Études comparatives de biodisponibilité
- Articles publiés dans la littérature, selon ce qui est jugé approprié pour appuyer un changement en particulier

Des données cliniques peuvent être requises pour chaque espèce majeure figurant dans les indications lorsqu'un médicament vétérinaire est destiné à plus d'une espèce animale, si le changement ou le produit n'est pas admissible à une bioéquivalence.

Les promoteurs doivent consulter la Direction des médicaments vétérinaires s'ils ont des questions précises ou s'ils veulent demander des solutions de rechange ou des renseignements supplémentaires sur les bioéquivalences et des études in vivo visant à évaluer la biodisponibilité ou la bioéquivalence.

Études comparatives in vitro

Pour plusieurs changements décrits dans cette ligne directrice, des recommandations ont été formulées au sujet des études comparatives in vitro à l'appui de ceux-ci (comme les études comparatives visant à établir des profils de dissolution). Lorsqu'une comparaison in vitro est recommandée pour appuyer un changement survenu après l'AC, la comparaison doit se faire avec un produit de même formulation et fabriqué selon le même procédé que celui utilisé dans les études cliniques pivots ou les études de biodisponibilité comparatives approuvées pour la présentation de drogue initiale. Par exemple, en incluant les caractéristiques des lots ou le processus de fabrication. C'est ce qu'on appelle le « produit approuvé » dans la présente ligne directrice.

D'autres approches à cette recommandation peuvent être acceptables, si cela est justifié scientifiquement. Par exemple, une comparaison avec le produit commercialisé d'un promoteur (plutôt qu'avec le produit utilisé dans les études cliniques pivots ou les études de biodisponibilité comparatives) pourrait être justifiée si un volume important d'information a été constitué pour le produit médicamenteux commercialisé. Aux fins de ce document, un volume important d'informations sur le produit médicamenteux commercialisé est susceptible d'exister après qu'un nombre raisonnable de lots du produit médicamenteux sera commercialisé durant la période précisée (par exemple, un minimum de 10 lots).

Les promoteurs doivent consulter les chapitres généraux des pharmacopées mentionnées dans l'annexe B pour connaître les spécifications générales en matière de dissolution et de libération. Par exemple, United States Pharmacopeia (USP) <711>, USP <724>, European Pharmacopeia (Ph. Eur 2.9.3).

L'annexe 1 présente également des recommandations pour l'établissement et l'évaluation de profils comparatifs de dissolution (par exemple, des conditions ou la similarité).

Essai de stabilité

Si des études de stabilité sont recommandées à l'appui d'un changement, elles doivent être menées conformément aux lignes directrices applicables du VICH et de Santé Canada, par exemple :

- VICH GL3 - Stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products
- VICH GL8 - Stability testing for medicated premixes
- VICH GL5 - Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products
- VICH GL4 - Stability Testing : Requirements for New Dosage Forms
- VICH GL45 - Quality : Bracketing and matrixing designs for stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products
- VICH GL51 - Quality : Statistical evaluation of stability data
- VICH GL58 - Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products in Climatic Zones III and IV

Si des études de stabilité accélérées ne sont pas effectuées régulièrement en raison de la nature du produit, une justification est requise.

Développement pharmaceutique et conception de qualité

La Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) a élaboré la ligne directrice Q8 : Développement pharmaceutique et son annexe. Elle décrit respectivement le contenu suggéré pour les sections 3.2.S.2.2 à 3.2.S.2.6 et celui pour la section 3.2.P.2 sur le développement pharmaceutique d'une présentation réglementaire en format Common Technical Document.

La section sur le développement pharmaceutique vise à donner aux examinateurs et aux inspecteurs une compréhension approfondie du produit et du processus de fabrication. Elle contient des renseignements sur le développement de produits pharmaceutiques pour une présentation de médicament vétérinaire, comme il est indiqué à la section 6.4.2 de la [Ligne directrice à l'intention de l'industrie sur la préparation des présentations de drogues nouvelles vétérinaires](#).

L'objectif du développement pharmaceutique est de concevoir un produit de qualité ainsi que son processus de fabrication de manière à constamment obtenir le rendement attendu du produit. Les renseignements et les connaissances tirés des études de développement pharmaceutique et de l'expérience de fabrication apportent une compréhension scientifique qui permet de supporter l'établissement de l'espace de conception, des spécifications et des contrôles de la production.

L'espace de conception est proposé par le demandeur et est assujéti à un processus d'évaluation et d'approbation réglementaires. Le fait de travailler dans les limites de l'espace de conception n'est pas considéré comme un changement nécessitant une approbation préalable, mais, s'il y a lieu, le contrôle des changements doit être documenté. Sortir des limites de l'espace de conception est considéré comme un changement et devrait normalement être assujéti au processus réglementaire d'approbation des changements survenus après l'AC.

Par exemple, certains des changements survenus après l'AC qui sont énumérés dans la présente ligne directrice comme étant de Niveau I ou de Niveau II pourraient ne pas nécessiter d'approbation avant leur mise en œuvre s'ils se situent dans l'espace de conception approuvé.

Un promoteur peut également établir un nouvel espace de conception pour un produit existant. Cela aurait pour avantage, si l'espace de conception est approuvé, de réduire la nécessité de déposer des présentations ultérieures pour des changements se situant dans les limites de l'espace de conception.

Si un espace de conception est proposé et approuvé, les détails de cet espace de conception devraient être consignés dans le DCIP. Les promoteurs sont invités à communiquer avec Santé Canada lorsqu'ils envisagent d'établir un espace de conception.

Changements multiples

Les changements multiples de Niveau II (liés à la qualité) peuvent faire l'objet d'une même présentation, à condition qu'ils soient reliés ou appuyés par les mêmes données. Si les changements sont reliés, le promoteur doit expliquer l'association entre les changements proposés. Il doit s'assurer que les documents soumis pour chaque changement satisfont aux exigences de la section correspondante de cette ligne directrice. Pour les présentations contenant des changements multiples, le promoteur doit clairement indiquer l'information qui appuie un changement en particulier.

Dans le cas où de trop nombreux changements figurent dans la même présentation ou lorsque certains problèmes ont été identifiés pour un changement en particulier et nécessite une évaluation plus approfondie, Santé Canada se réserve le droit de séparer les changements dans différentes présentations

Si le même changement s'applique à plusieurs drogues, le même ensemble de données à l'appui peut être utilisé, mais une présentation distincte est requise pour chaque produit médicamenteux.

Exemples de changements survenus après l'avis de conformité (substance médicamenteuse)

Introduction

Les exemples de changement fournis dans les présentes lignes directrices ne sont pas considérés comme exhaustifs et ne couvrent pas toutes les situations possibles. En cas de doute sur la classification ou les documents à l'appui, les promoteurs sont encouragés à communiquer avec la Direction des médicaments vétérinaires (DMV) pour obtenir des éclaircissements.

Les exemples de changement présentés ci-dessous sont destinés à faciliter la classification des changements apportés aux renseignements sur la qualité. L'information résumée dans les tableaux fournit des recommandations pour :

- les conditions à remplir pour qu'un changement donné soit classé comme un changement de niveau I, II ou III. Si les conditions énoncées pour un changement donné ne sont pas remplies, le changement est automatiquement considéré comme le niveau de changement supérieur. Par exemple :
 - si les conditions recommandées pour un changement de Niveau II - Préavis de modification ne sont pas remplies, le changement est considéré comme un Niveau I - Supplément
 - si les conditions recommandées pour un supplément de niveau I ne sont pas remplies, le changement justifie le dépôt d'une présentation de drogue nouvelle (PDN) ou d'une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN)
- les données justificatives d'un changement donné qui doivent être soumises à Santé Canada ou conservées par le promoteur. Lorsque des dossiers du médicament sont requis, ils doivent être disponibles dans une langue officielle (anglais ou français) ou être la traduction de la langue d'origine.
- la catégorie de rapport (par exemple, Supplément, Préavis de modification ou Déclaration annuelle).

Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaires si cela est jugé nécessaire ou de définir des conditions qui ne sont pas spécifiquement décrites dans le présent document. Les promoteurs doivent communiquer avec la DMV lorsqu'un changement susceptible d'avoir une incidence sur la qualité du produit ne figure pas dans les tableaux.

Bien que le format « Common Technical Document » (CTD) ne soit pas applicable aux présentations de médicaments vétérinaires, les exemples de changement sont organisés selon la structure du CTD.

3.2.S.1 Renseignements généraux

1. Changement à la dénomination/nomenclature de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement à la dénomination/nomenclature de la substance médicamenteuse	1	1, 2	Déclaration annuelle

Conditions

1. Confirmation que les renseignements sur la substance médicamenteuse n'ont pas été modifiés à la suite du changement. Par exemple, des références croisées doivent être fournies avec la présentation de médicament précédemment approuvée, y compris :

- le nom de marque du produit médicamenteux
- le nom du fabricant/promoteur
- le type de présentation
- le numéro de contrôle
- la date d'approbation

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant
2. (S.1.1) Renseignements sur la nomenclature proposée pour la substance médicamenteuse, par exemple :
 - les noms chimiques
 - le nom officinal (Annexe B du *Règlement sur les aliments et drogues*)
 - les preuves que le nom proposé pour la substance médicamenteuse est reconnu, notamment :
 - le British approved name (BAN)
 - les United States adopted names (USAN)
 - la dénomination commune internationale (DCI) recommandée

3.2.S.2 Fabrication

2. Changements aux produits de départ

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication	Aucune	1 à 6	Préavis de modification
	1 à 4	1 à 6	Déclaration annuelle
b. Changement de la voie de synthèse (par exemple, réactifs), avec ou sans changement de site de fabrication	Aucune	1 à 6	Préavis de modification
	1 à 4	1 à 6	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement des spécifications du produit de départ autre que l'ajout d'essais aux spécifications ou le renforcement des critères d'acceptation.
2. La méthodologie analytique (chromatographie liquide à haute performance [CLHP], CL-SM-SM) a été utilisée pour étudier le profil d'impureté du produit de départ et s'assurer que les impuretés provenant des étapes ultérieures de la fabrication de la substance médicamenteuse ont été éliminées.
3. Le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse qui est réalisé selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comporte au moins 3 étapes de synthèse avant la production du sel final ou les étapes de purification.
4. Il n'y a aucun changement dans la voie de synthèse du produit de départ non commercial (y compris les réactifs) autre que l'ajout d'étapes de purification ou de changements dans les solvants qui sont de classe 2 ou 3 dans la ligne directrice GL18(R) du VICH. Le profil d'impuretés de la substance

médicamenteuse reste le même (c'est-à-dire qu'il n'y a aucune nouvelle impureté au-dessus du seuil d'identification de la GL10(R) du VICH ni de nouvelles impuretés identifiées).

Données justificatives

1. (S.2.3) Nom et adresse du fabricant du produit de départ.
2. (S.2.3) Spécifications du produit de départ.
3. (S.2.3) Voie de synthèse d'un produit de départ non disponible dans le commerce. Remarque : La voie de synthèse comprend des renseignements de base sur les réactions synthétiques utilisées (par exemple, un organigramme) et inclut les réactifs et les solvants, mais ne comporte pas d'information détaillée sur les conditions ou le procédé de réaction. Pour la fermentation ou les procédés semi-synthétiques, il faudrait un niveau de détail similaire.
4. (S.2.3, S.4.4) Données analytiques à l'appui de profils d'impuretés cohérents entre le produit de départ précédemment autorisé et le nouveau produit de départ, et entre la substance médicamenteuse fabriquée avec le produit de départ précédemment autorisé et le nouveau produit de départ.
5. (S.2.5, S.2.6, S.3.2) Les nouvelles sources de produits de départ (ou réactifs, catalyseurs, solvants, etc.) ont été utilisées lors de la fabrication de la substance médicamenteuse, de la validation (le cas échéant) et du transfert de technologie (le cas échéant). Pour les substances médicamenteuses stériles, les études de validation des procédés applicables sont menées à bien pour fabriquer des lots de taille commerciale de la substance médicamenteuse. Les impuretés potentielles qui ne sont pas systématiquement analysées ont été confirmées comme étant absentes du profil d'impureté de la substance médicamenteuse, soit par des tests, soit par une analyse de risque, soit par la connaissance du devenir ou de l'élimination des impuretés.
6. (S.2.6) Évaluations des risques et justification des changements que tout changement est mineur ou peu important. L'évaluation porte sur les changements qui entraînent des changements des spécifications du produit de départ, du produit intermédiaire connexe ou de la substance médicamenteuse finale. L'analyse des incidences prend en compte le potentiel de nouvelles impuretés, le transfert de toutes les impuretés et la nécessité éventuelle de modifier les spécifications du produit de départ.

3. Changements aux substances médicamenteuses intermédiaires

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication	Aucune	1 à 7	Préavis de modification
	1 à 4	1 à 7	Déclaration annuelle
b. Changements des spécifications	Aucune	4, 5	Préavis de modification
	1, 2	4	Déclaration annuelle
c. Changements du procédé de fabrication, avec ou sans changement de site de fabrication	Aucune	1 à 7	Préavis de modification

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
	1 à 4	1 à 7	Déclaration annuelle

Conditions

1. Un accord de qualité écrit est en place entre le fabricant d'un produit intermédiaire et le fabricant de la substance médicamenteuse.
2. Aucun changement des spécifications pour le produit intermédiaire autre que l'ajout d'essais aux spécifications ou le renforcement des critères d'acceptation.
3. La méthodologie analytique (CLHP, CL-SM-SM) a été utilisée pour étudier le profil d'impureté du produit intermédiaire et s'assurer que les impuretés des étapes ultérieures de fabrication de la substance médicamenteuse ont bien été éliminées.
4. Il n'y a aucun changement dans la voie de synthèse du produit intermédiaire (y compris les réactifs, les solvants ou les conditions du procédé). Le profil d'impureté du produit intermédiaire reste le même (c'est-à-dire aucune nouvelle impureté non identifiée au-dessus du seuil d'identification de la GL10 du VICH, et aucune nouvelle impureté identifiée).

Données justificatives

1. (1.2.5) Preuve de la conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou informations sur la licence d'établissement (LE). Pour plus d'informations, consulter [l'Avis : Recommandations relatives au dépôt de présentations de médicaments vétérinaires – Bonnes pratiques de fabrication et licences d'établissement de produits pharmaceutiques](#).
2. (S.2.1) Nom et adresse du fabricant du produit intermédiaire.
3. (S.2.2) Voie de synthèse du produit intermédiaire.
4. (S.2.4) Spécifications pour le produit intermédiaire.
5. (S.2.4, S.4.4) Données analytiques à l'appui de profils d'impuretés cohérents entre le produit intermédiaire précédemment autorisé et le nouveau produit intermédiaire, et entre la substance médicamenteuse fabriquée avec le produit de départ précédemment autorisé et le nouveau produit intermédiaire.
6. (S.2.5, S.2.6, S.3.2) Les nouvelles sources de produits intermédiaires (ou les nouvelles sources de réactifs, de solvants, etc.) ont été utilisées lors de la fabrication, de la validation et du transfert de technologie de la substance médicamenteuse (le cas échéant). Les études de validation des procédés applicables sont achevées avec succès pour la fabrication de lots de taille commerciale de la substance médicamenteuse. Les impuretés potentielles qui ne sont pas systématiquement testées ont été confirmées comme étant absentes du profil d'impureté de la substance médicamenteuse, soit par des tests, soit par une analyse de risque, soit par la connaissance du sort ou de l'élimination des impuretés. Les rapports de validation démontrent l'équivalence des procédés.
7. (S.2.6) Évaluation des risques et justification des changements (y compris ceux qui entraînent des changements dans les spécifications du produit intermédiaire ou de la substance médicamenteuse finale).

4. Changements au site de fabrication de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication	Aucune	1 à 8	Supplément
	2 à 4	1, 3 à 8	Préavis de modification
	1 à 4	1, 3 à 8	Déclaration annuelle
b. Ajout d'un site d'essai (par exemple, libération, stabilité)	Aucune	1, 4, 6, 7	Préavis de modification
	5 ou 6	1, 4, 6, 7	Déclaration annuelle
c. Suppression d'un site de fabrication	Aucune	Aucune	Déclaration annuelle

Conditions

- Aucun changement majeur dans la synthèse de la substance médicamenteuse. Par exemple, elle utilise les mêmes :
 - produits de départ
 - produits intermédiaires
 - solvants
 - réactifs
 - procédés de purification/isolation
 - conditions et contrôles du procédé
 - méthodes d'analyse
 - spécifications
- Lorsque des matières d'origine humaine ou animale sont utilisées dans le procédé :
 - le changement de source est étayé par un certificat de conformité concernant l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) valide délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM)
 - **ou** la source de la matière provenant du nouveau fournisseur a été préalablement autorisée pour des raisons de sécurité virale ou de risque d'EST par :
 - la Direction des médicaments pharmaceutiques (DMP)
 - la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR)
- Le changement ne concerne pas une substance médicamenteuse stérile.
- Le changement concerne les produits médicamenteux contenant des substances médicamenteuses qui sont des entités chimiques distinctes (c'est-à-dire que la substance médicamenteuse n'est pas un polymère ou un complexe polymérique).
- Les méthodes d'analyse pour le nouveau site d'essai sont équivalentes aux méthodes d'analyse de la monographie officinale de la substance médicamenteuse (Annexe B du *Règlement sur les aliments et drogues*).

6. Tous les tests analytiques et l'équipement sont équivalents aux méthodes précédemment validées/inscrites.

Données justificatives

1. (1.2.5) Preuve de la conformité avec les BPF ou renseignements sur la licence d'établissement (LE). Pour plus d'informations, consulter [l'Avis : Recommandations relatives au dépôt de présentations de médicaments vétérinaires – Bonnes pratiques de fabrication et licences d'établissement de produits pharmaceutiques](#).
2. Pour les substances médicamenteuses stériles, preuve de la validation du procédé de stérilisation.
3. (S) Un dossier permanent de la substance active (DPSA) complet ou de l'information sur la substance médicamenteuse en rapport avec le changement pour le site proposé.
4. (S.2.1) Nom, adresse et responsabilité du site de production proposé ou de l'installation participant à la fabrication, à l'emballage et aux essais.
5. (S.2.3) Pour les substances médicamenteuses fabriquées avec des réactifs obtenus à partir de sources présentant un risque de transmission des agents de l'ESB/EST (par exemple, origine ruminante), des renseignements et des preuves que le matériel ne présente pas de risque d'ESB/EST doivent être fournis lorsqu'ils sont disponibles. Par exemple :
 - le nom du fabricant
 - les espèces et les tissus dont le matériel est dérivé
 - le pays d'origine des animaux sources
 - son utilisation et son acceptation antérieure
6. (S.4.3) Copies et résumés des rapports de validation ou des rapports de transfert de méthodes, qui démontrent l'équivalence des procédures analytiques utilisées par le site actuellement approuvé et le site proposé.
7. (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyse ou rapport d'analyse des lots, et données d'analyse comparative sous forme de tableau, pour au moins un lot de production de la présérie des sites actuellement approuvés et proposés.
8. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement à l'égard de la stabilité afin d'inscrire le premier lot à l'échelle commerciale du produit médicamenteux fabriqué à l'aide de la substance médicamenteuse proposée dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice avec justification sont acceptables pour les produits à dosage multiple) du nouveau site.

5. Changements de la substance médicamenteuse avec un certificat de conformité (CEP) du site de fabrication

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Ajout d'un site de fabrication ou changement du procédé de fabrication	1	1 à 5	Déclaration annuelle
b. Remplacement d'un DPSA actuellement approuvé avec un CEP	1, 2	1, 2	Déclaration annuelle

Conditions

1. Un certificat de conformité (CEP) valide délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM), accompagné des annexes et de toutes les attestations décrites dans les lignes

directrices de Santé Canada intitulées « Utilisation de certificats de conformité à titre d'information à l'appui des présentations de drogue ».

2. Aucun changement important n'a été apporté aux informations sur les substances médicamenteuses approuvées par Santé Canada dans le DPSA.

Données justificatives

1. (1.2.3) Une copie du certificat de conformité (CEP) délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM) qui est à jour et valide (c'est-à-dire que le CEP n'a pas été suspendu ou retiré). Si le CEP tient lieu de dossier permanent de la substance active (DPSA), la case de la déclaration d'accès indique le nom du fabricant du produit médicamenteux. Les changements apportés à la substance médicamenteuse ont été acceptés par la DEQM dans le cadre des procédures de certification. Les annexes et toutes les attestations sont décrites dans les lignes directrices de Santé Canada intitulées « Utilisation de certificats de conformité à titre d'information à l'appui des présentations de drogue ».
2. (1.2.5) Preuve de la conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou information sur la licence d'établissement (LE). Pour plus d'informations, consulter [l'Avis : Recommandations relatives au dépôt de présentations de médicaments vétérinaires – Bonnes pratiques de fabrication et licences d'établissement de produits pharmaceutiques](#)
3. (S.2.1) Nom, adresse et responsabilité du site de production proposé ou de l'installation impliquée dans la fabrication ou les essais.
4. (S.4.4) Description des lots, des certificats d'analyse ou du rapport d'analyse des lots, et données d'analyse comparative sous forme de tableau, pour au moins un lot de production de la présérie des sites actuellement approuvés et proposés (procédés).
5. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement à l'égard de la stabilité afin d'inscrire le premier lot à l'échelle commerciale du produit médicamenteux fabriqué à l'aide de la substance médicamenteuse proposée dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice avec justification sont acceptables pour les produits à dosage multiple).

6. Changement dans le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement dans le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse	1	1 à 10	Supplément
	1 à 4, 7 et 8	1 à 5, 7, 8, 10	Préavis de modification
	1 à 8	1 à 5, 7, 8, 10	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement dans l'identité de la substance médicamenteuse conformément à l'interprétation de Santé Canada d'un ingrédient médicinal identique.
2. Aucun changement dans l'état physique de la substance médicamenteuse. Par exemple :
 - cristallin
 - amorphe
 - solide

- semi-solide
 - liquide
 - gazeux
3. Pour les substances médicamenteuses à faible solubilité, aucun changement dans la forme polymorphe ou dans la distribution de la taille des particules de la substance médicamenteuse.
 4. Lorsque des matières d'origine humaine ou animale sont utilisées dans le procédé :
 - le changement de source est étayé par un certificat de conformité concernant l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) valide délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM)
 - **ou** la source de la matière provenant du nouveau fournisseur a été préalablement autorisée pour des raisons de sécurité virale par :
 - la Direction des médicaments pharmaceutiques (DMP)
 - la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR)
 5. Aucun changement de niveau I ou II dans les spécifications de la substance médicamenteuse.
 6. Aucun changement dans la voie de synthèse (c'est-à-dire que les produits intermédiaires restent les mêmes), les caractéristiques physiques et le profil d'impureté de la substance médicamenteuse (aucune nouvelle impureté supérieure à 0,10 %, aucun changement dans la limite d'impureté totale approuvée et solvants résiduels dans les limites du VICH).
 7. Le changement ne concerne pas une substance médicamenteuse stérile.
 8. Le changement concerne les produits pharmaceutiques contenant des substances médicamenteuses qui sont des entités chimiques distinctes (c'est-à-dire que la substance médicamenteuse n'est pas un polymère ou un complexe polymérique).

Données justificatives

1. (S) Fiche maîtresse (FM) nouvelle ou mise à jour (avec une lettre d'accès) ou informations pertinentes sur la substance médicamenteuse.
2. (S.2.2) Organigramme des procédés synthétiques proposés et brève description narrative des procédés de fabrication proposés.
3. (S.2.3) Information sur la qualité et les contrôles des matières utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse proposée, le cas échéant (par exemple, matières premières, produits de départ, solvants, réactifs, catalyseurs). S'il s'agit de renseignements exclusifs, il convient de faire référence à la partie restreinte de la FM, ou le fabricant de la substance médicamenteuse peut soumettre les renseignements exclusifs directement à la DMV.
4. (S.2.3) Pour les substances médicamenteuses ou les produits intermédiaires fabriqués à l'aide de réactifs obtenus à partir de sources présentant un risque de transmission des agents de l'ESB/EST (par exemple, les ruminants), des informations et des preuves que le matériel ne présente aucun risque d'ESB/EST doivent être fournies lorsqu'elles sont disponibles. Par exemple :
 - le nom du fabricant
 - les espèces et les tissus dont le matériel est dérivé
 - le pays d'origine des animaux sources
 - l'utilisation et l'acceptation antérieure
5. (S.2.4) Information sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les produits intermédiaires de la substance médicamenteuse proposée. S'il s'agit d'informations exclusives, il convient de :
 - faire référence à la partie restreinte de la FM
 - **ou** le fabricant de la substance médicamenteuse peut soumettre les informations exclusives directement à la DMV
6. (S.2.5) Pour les substances médicamenteuses stériles, preuve de la validation du procédé de stérilisation.

7. (S.3.1) Preuve de l'élucidation de la structure, le cas échéant.
8. (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyse ou rapport d'analyse des lots, et données d'analyse comparative sous forme de tableau, pour au moins un lot de production à l'échelle de la présérie des procédés actuellement approuvés et proposés.
9. (S.7.3) Résultats de 2 lots avec au moins 3 mois d'essais accélérés (ou produits intermédiaires selon le cas) et 3 mois d'essais à long terme de la substance médicamenteuse proposée.
10. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement à l'égard de la stabilité afin d'inscrire le premier lot à l'échelle commerciale du produit médicamenteux, fabriqué à l'aide de la substance médicamenteuse proposée dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice avec justification sont acceptables pour les produits à dosage multiple).

7. Changement dans la taille du lot de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement dans la taille du lot de la substance médicamenteuse	Aucune	1 à 3	Préavis de modification
	1 à 7	1, 3	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement dans la proportionnalité des matières premières.
2. Les changements de la méthode de fabrication sont uniquement ceux qui sont rendus nécessaires par un changement de la taille du lot (par exemple, l'utilisation d'un équipement de taille différente).
3. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements inattendus, entraînant un non-respect des spécifications, survenant au cours de la fabrication ou en raison de problèmes de stabilité.
4. Aucun changement de niveau I ou II dans les spécifications de la substance médicamenteuse.
5. Augmentation ou diminution jusqu'à un facteur de 10 de l'échelle par rapport à la taille de lot approuvée.
6. Le changement concerne les produits pharmaceutiques contenant des substances médicamenteuses qui sont des entités chimiques distinctes (c'est-à-dire que la substance médicamenteuse n'est pas un polymère ou un complexe polymérique).
7. Le changement ne concerne pas une substance médicamenteuse stérile.

Données justificatives

1. (S.2.2) Brève description narrative des procédés de fabrication proposés.
2. (S.2.5) Pour les substances médicamenteuses stériles, preuve de la validation du procédé de stérilisation.
3. (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyse ou rapport d'analyse des lots et résumé des résultats, sous forme de tableau, pour au moins un lot à l'échelle pilote.

8. Changement dans les contrôles des matériaux utilisés dans la fabrication de la substance médicamenteuse ou dans les contrôles effectués à des étapes critiques du procédé

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Changement dans les contrôles des matériaux utilisés dans la fabrication de la substance médicamenteuse (par exemple, matières premières, produits de départ, solvants, réactifs, catalyseurs)	Aucune	1 à 4	Préavis de modification
b. Changement des contrôles effectués aux étapes critiques du procédé	1 à 3	1, 2, 4	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement de niveau I ou II dans les spécifications de la substance médicamenteuse, par exemple :
 - aucune nouvelle impureté supérieure à 0,1 %
 - aucun changement de la limite d'impureté totale approuvée
2. solvants résiduels dans les limites du VICH
3. Le changement ne modifie pas les procédures de stérilisation d'une substance médicamenteuse stérile.
4. Le changement concerne les produits pharmaceutiques contenant des substances médicamenteuses qui sont des entités chimiques distinctes (c'est-à-dire que la substance médicamenteuse n'est pas un polymère ou un complexe polymérique).

Données justificatives

1. (S.2.3) Information sur la qualité et les contrôles des matières (par exemple, matières premières, produits de départ, solvants, réactifs, catalyseurs) utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse proposée. S'il s'agit d'informations exclusives, il convient de :
 - faire référence à la partie restreinte de la FM
 - **ou** le fabricant de la substance médicamenteuse peut soumettre les informations exclusives directement à la DMV
 - (S.2.4) Information sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les produits intermédiaires de la substance médicamenteuse proposée. S'il s'agit d'informations exclusives, il convient de :
 - faire référence à la partie restreinte de la FM
 - **ou** le fabricant de la substance médicamenteuse peut soumettre les informations exclusives directement à la DMV
 - (S.2.5) Pour les substances médicamenteuses stériles, preuve de la validation du procédé de stérilisation.
 - (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyse ou rapport d'analyse des lots et résumé des résultats, sous forme de tableau comparatif, pour au moins un lot pilote à l'échelle de chaque substance médicamenteuse fabriquée selon la méthode actuelle et la méthode proposée.

3.2.S.3 Caractérisation

Il n'y a pas d'exemple de changement de qualité pour cette section à l'heure actuelle qui n'a pas déjà été abordé dans d'autres sections.

3.2.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse

9. Changement concernant la norme déclarée pour la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Changement de la norme déclarée pour la substance médicamenteuse (par exemple, passage d'une norme de pharmacopée revendiquée à une norme de pharmacopée de l'Annexe B ou d'une norme de l'Annexe B à une norme différente de l'Annexe B).	1 à 3	1 à 4	Déclaration annuelle
b. Changement dans les spécifications de la substance médicamenteuse pour se conformer à une monographie de pharmacopée de l'Annexe B mise à jour	1, 2	1 à 3	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement est effectué exclusivement pour se conformer à la pharmacopée.
2. Aucun changement de niveau I ou II aux spécifications (c'est-à-dire propriétés fonctionnelles de la substance médicamenteuse, telles que la distribution de la taille des particules, la forme polymorphe).
3. Aucune suppression ou aucun assouplissement de l'un des essais, des procédures analytiques ou des critères d'acceptation des spécifications approuvées.

Données justificatives

1. (S.4.1) Spécifications de la substance médicamenteuse proposée mises à jour et approuvées par le CQ.
2. (S.4.3) Lorsqu'une méthode d'analyse maison est utilisée et qu'une norme de l'Annexe B est revendiquée, les résultats d'une étude d'équivalence entre la méthode maison et la méthode officinale.
3. (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyse ou rapport d'analyse des lots et résumé des résultats, sous forme de tableau, pour au moins un lot si de nouveaux essais ou de nouvelles méthodes d'analyse sont mis en œuvre.
4. (S.4.5) Justification des spécifications de la substance médicamenteuse proposée (par exemple, démonstration de la pertinence de la monographie pour contrôler la substance médicamenteuse, y compris les impuretés).

10. Changement dans les spécifications de la substance médicamenteuse impliquant des essais et des critères d'acceptation

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Pour les substances médicamenteuses stériles, le remplacement du contrôle de stérilité par d'autres méthodes microbiologiques ou par la libération paramétrique du procédé	Aucune	1 à 8	Supplément
b. Suppression d'un essai	Aucune	2, 7, 8	Préavis de modification
	1, 5	2, 7, 8	Déclaration annuelle
c. Remplacement d'un test	1 à 7	2 à 5, 7, 8	Déclaration annuelle
d. Ajout d'un test	1, 3, 4, 6, 7	2 à 5, 7, 8	Déclaration annuelle
e. Assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	2, 7, 8	Préavis de modification
	1, 4, 6, 7	2, 7, 8	Déclaration annuelle
f. Renforcement d'un critère d'acceptation	1, 2, 4, 6, 7	2, 7, 8	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements inattendus, entraînant un non-respect des spécifications, survenant au cours de la fabrication ou en raison de problèmes de stabilité.
2. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés.
3. Toute nouvelle procédure analytique ne concerne pas une technique nouvelle, non standard, ou une technique standard utilisée de manière nouvelle.
4. Aucun changement dans les profils d'impuretés ayant une incidence sur la sécurité de la substance médicamenteuse. Le critère d'acceptation pour tout solvant résiduel de classe 3 se situe dans les limites du VICH (l'assouplissement d'un critère d'acceptation pour un solvant de classe 1 ou 2 doit faire l'objet d'un préavis de modification).
5. Il a été démontré que l'essai supprimé était redondant par rapport aux autres essais.
6. Le changement ne concerne pas les contrôles de stérilité.
7. Le changement concerne les produits pharmaceutiques contenant des substances médicamenteuses qui sont des entités chimiques distinctes (c'est-à-dire que la substance médicamenteuse n'est pas un polymère ou un complexe polymérique).

Données justificatives

1. (S.2.5) Preuve de la validation du procédé de stérilisation.
2. (S.4.1) Spécifications de la substance médicamenteuse proposée mises à jour et approuvées par le CQ.
3. (S.4.2) Copies ou résumés des procédures analytiques, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
4. (S.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
5. (S.4.3) Lorsqu'une méthode d'analyse maison est utilisée et qu'une norme de l'Annexe B est revendiquée, les résultats d'une étude d'équivalence entre la méthode maison et la méthode officinale.
6. (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyse ou rapport d'analyse des lots et résumé des résultats d'un nombre suffisant de lots (au moins 10 lots) pour étayer la dérogation relative aux paramètres du procédé.
7. (S.4.5) Justification des spécifications de la substance médicamenteuse proposée (par exemple, paramètres d'essai, critères d'acceptation ou procédures analytiques). Pour la libération paramétrique des procédés (LPP), il convient de fournir une évaluation approfondie des risques qui détermine les risques liés à la fabrication et à la libération de produits non stériles, ainsi que le plan de gestion proposé. Pour plus d'informations sur les conditions pour l'obtention de l'autorisation pour la LPP, consultez le document de Santé Canada intitulé « Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres - Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) ».
8. (P.2) Le cas échéant (par exemple, en cas de changement de la taille limite des particules pour une substance médicamenteuse peu soluble), profils de dissolution comparatifs en plusieurs points dans le milieu de libération pour un lot du produit médicamenteux en utilisant du matériel provenant des spécifications approuvées et des spécifications de la substance médicamenteuse modifiée.

11. Changement dans les spécifications de la substance médicamenteuse impliquant des procédures analytiques

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Suppression d'une procédure analytique	Aucune	1, 5	Préavis de modification
	5	1, 5	Déclaration annuelle
b. Remplacement d'une procédure analytique, autre procédure analytique ou procédure analytique supplémentaire	Aucune	1 à 5	Préavis de modification
	1 à 4	1 à 5	Déclaration annuelle
c. Passage d'une procédure analytique maison à une procédure analytique de l'Annexe B, passage d'une procédure analytique officinale approuvée à une	Aucune	1, 3 à 5	Déclaration annuelle

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
procédure officinale harmonisée ou passage d'une norme de l'Annexe B à une autre norme de l'Annexe B			

Conditions

1. La méthode d'analyse est basée sur la même technique analytique ou le même principe et aucune nouvelle impureté n'est détectée.
2. Les résultats de la validation de la méthode démontrent que la procédure analytique proposée est au moins équivalente à la procédure analytique approuvée.
3. Toute nouvelle procédure analytique ne concerne pas une technique nouvelle, non standard, ou une technique standard utilisée de manière nouvelle.
4. Le changement ne concerne pas les essais de stérilité.
5. La procédure analytique supprimée est une autre méthode et est équivalente.

Données justificatives

1. (S.4.1) Spécifications de la substance médicamenteuse proposée mises à jour et approuvées par le CQ.
2. (S.4.2) Copies ou résumés des procédures analytiques, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
3. (S.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation de méthode, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
4. (S.4.3) Résultats analytiques comparatifs démontrant que les procédures analytiques approuvées et proposées sont équivalentes.
5. (S.4.5) Justification des spécifications de la substance médicamenteuse proposée.

3.2.S.6 Dispositif de fermeture des contenants

12. Changement dans les dispositifs de fermeture des contenants primaires pour le stockage et l'expédition de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement dans les dispositifs de fermeture des contenants primaires pour le stockage et l'expédition de la substance médicamenteuse	Aucune	1 à 3	Préavis de modification
	1, 2	2, 3	Déclaration annuelle

Conditions

1. Les résultats démontrent que le dispositif de fermeture du contenant proposé est au moins équivalent au dispositif de fermeture du contenant approuvé en ce qui concerne ses propriétés pertinentes (par exemple, y compris les résultats des études de transport ou d'interaction, le cas échéant).
2. La substance médicamenteuse n'est pas stérile, ou le changement ne modifie pas les paramètres de stérilisation d'une substance médicamenteuse stérile.

Données justificatives

1. (S.2.5) Preuve de la validation du procédé de stérilisation, s'il est différent du procédé actuel.
2. (S.6) Information sur le dispositif de fermeture du contenant proposé (par exemple, description, matériaux de construction, spécifications).
3. (S.7.3) Résultats d'au moins 3 mois d'essais accélérés (ou essais intermédiaires selon le cas) et de 3 mois d'essais à long terme de la substance médicamenteuse dans le dispositif de fermeture du contenant proposé.

3.2.S.7 Stabilité

13. Changement de la période de contre-essai (ou de la durée de conservation) pour la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Prolongation	Aucune	1 à 4	Préavis de modification
	1 à 2	1 à 4	Déclaration annuelle
b. Réduction	1	1 à 4	Déclaration annuelle

Conditions

1. La substance médicamenteuse est conforme aux spécifications de stabilité approuvées.
2. Des données complètes sur la stabilité à long terme sont disponibles pour la période de contre-essai proposée (ou durée de conservation) et sont basées sur des données de stabilité obtenues à partir d'au moins 3 lots à l'échelle commerciale.

Données justificatives

1. (S.7.1) Résumé des essais de stabilité et de leurs résultats (études réalisées, protocoles utilisés, résultats obtenus).
2. (S.7.1) Conditions de stockage proposées et période de contre-essai (ou durée de conservation, selon le cas).
3. (S.7.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité.
4. (S.7.3) Résultats des études sur la stabilité obtenus sur 2 lots à l'échelle pilote et/ou lots de fabrication commerciale pour supporter la période de péremption (ou la durée de conservation) modifiée.

14. Changement des conditions de stockage de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Ajout/suppression d'une mise en garde ou assouplissement/renforcement d'un critère de température (par exemple, de 15 à 25 °C et de 15 à 30 °C)	Aucune	1	Déclaration annuelle

Conditions

- Aucune

Données justificatives

1. (S.7.3) Le cas échéant, résultats des essais de stabilité justifiant le changement des conditions de stockage sur au moins 2 lots (à l'échelle pilote ou commerciale).

Exemples de changements survenus après l'avis de conformité (produit médicamenteux)

3.2.P.1 Description et composition du produit médicamenteux

15. Ajout d'une forme posologique ou d'un dosage

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Ajout d'une forme posologique ou d'un dosage	Aucune	1 à 14	Supplément

Conditions

- Aucune

Données justificatives

1. (1.5) Données cliniques ou comparatives de biodisponibilité à l'appui, données de corrélation in vitro in vivo (CIVIV) (ou demande d'exemption à l'égard des études in vivo) :
2. (1.2.5) Preuve de la conformité avec les BPF ou information sur la licence d'établissement (LE). Pour plus d'informations, consulter [l'Avis : Recommandations relatives au dépôt de présentations de médicaments vétérinaires – Bonnes pratiques de fabrication et licences d'établissement de produits pharmaceutiques](#)
3. (1.2.6) Lettres d'accès si des fiches maîtresses (FM) sont soumises pour de nouveaux excipients.
4. Notice et étiquettes intérieures et extérieures.
5. (P.1) Description et composition de la forme posologique.
6. (P.2) Discussion sur les composants du produit médicamenteux (par exemple, choix des excipients, compatibilité de la substance médicamenteuse et des excipients), essais comparatifs in vitro (par exemple, profils de dissolution en plusieurs points dans le milieu de libération pour les unités de dosage solides) pour les produits approuvés et proposés, discussion sur toute étude in vitro ou in vivo.
7. (P.3) Formule du lot, description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires.
8. (P 3.5) Données de validation du procédé sur 3 lots commerciaux consécutifs ou protocole de validation du procédé approuvé par le CQ pour le produit médicamenteux proposé. La validation simultanée est acceptable pour les produits pharmaceutiques à faible volume (par exemple, seulement 2 lots par an). En outre, pour un produit médicamenteux stérile, preuve de la validation du procédé de stérilisation.
9. (P.4) Contrôle des excipients, si de nouveaux excipients sont proposés (par exemple, spécifications, confirmation qu'aucun des excipients n'est interdit par le *Règlement sur les aliments et drogues*).
10. (P.5) Spécifications, procédures analytiques (si de nouvelles méthodes analytiques sont utilisées), validation des procédures analytiques (si de nouvelles méthodes analytiques sont utilisées), analyses de lots (certificat d'analyses pour au moins un lot à l'échelle pilote par dosage).
11. (P.7) Discussion (y compris description, matériaux de construction, résumé des spécifications) sur le dispositif de fermeture du contenant si l'un des composants a changé.
12. (P.8.1) Résumé de la stabilité et conclusions (au moins 2 lots à l'échelle pilote), résultats d'au moins 6 mois d'essais accélérés (ou essais intermédiaires selon le cas) et de 6 mois d'essais à long terme du produit médicamenteux proposé; des approches avec la méthode des extrêmes et la méthode de la

matrice pour des dosages et des composants multiples peuvent être appliquées, si elles sont scientifiquement justifiées.

13. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).
14. (R.1) Documents de production exécutés pour au moins un lot à l'échelle pilote de chaque nouvelle forme posologique ou dosage.

16. Changement de la composition d'une forme posologique en solution

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement de la composition d'une forme posologique en solution	2	1 à 13	Supplément
	1, 3, 4, 5, 7	2 à 13	Préavis de modification
	1, 3 à 8	2 à 13	Déclaration annuelle

Conditions

1. Les changements apportés aux excipients des produits médicamenteux approuvés et proposés sont considérés comme étant qualitativement les mêmes et quantitativement essentiellement les mêmes (tels que définis dans la ligne directrice de Santé Canada intitulée Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses).
2. Les excipients proposés modifient ou ne modifient pas l'absorption de la substance médicamenteuse.
3. Les excipients proposés fonctionnent ou ne fonctionnent pas comme conservateur ou augmentant la durée de conservation.
4. Aucun changement de niveau I ou II dans les spécifications de l'excipient ou des excipients proposés ou du produit médicamenteux.
5. Aucun changement des caractéristiques physiques du produit médicamenteux (par exemple, viscosité, pH, osmolalité).
6. Le changement ne concerne pas un produit médicamenteux stérile.
7. Le changement concerne un produit médicamenteux contenant des substances médicamenteuses qui sont des entités chimiques distinctes (c'est-à-dire que la substance médicamenteuse n'est pas un polymère ou un complexe polymérique).
8. Le colorant proposé (le cas échéant) est autorisé par la réglementation canadienne (voir l'article C.01.040.2 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Données justificatives

1. Données bibliographiques ou données probantes confirmant que le changement ne modifie pas l'absorption de la substance médicamenteuse.
2. Données relatives à l'appétibilité en cas d'ajout, de suppression ou de remplacement d'un agent aromatisant.

3. (1.2.6) Lettres d'accès si des fiches maîtresses (FM) sont soumises pour de nouveaux excipients, le cas échéant.
4. Notice et étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
5. (P.1) Description et composition de la forme posologique.
6. (P.2) Discussion sur les composants du produit médicamenteux (par exemple, choix des excipients, compatibilité de la substance médicamenteuse et des excipients), essais comparatifs des propriétés physico-chimiques des produits approuvés et proposés, résultats des essais d'efficacité des conservateurs (le cas échéant).
7. (P.3) Formule du lot, description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires.
8. (P.3.5) Données de validation du procédé sur 3 lots commerciaux consécutifs ou protocole de validation du procédé approuvé par le CQ pour le produit médicamenteux proposé. La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots par an). En outre, pour un produit médicamenteux stérile, preuve de la validation du procédé de stérilisation.
9. (P.4) Contrôle des excipients (par exemple, spécifications avec justification).
10. (P.5) Analyses de lots (certificat d'analyses pour au moins un lot à l'échelle pilote par dosage).
11. (P.8.1) Résumé et conclusions sur la stabilité (les résultats d'au moins 3 mois d'essais accélérés (ou essais intermédiaires, selon le cas) et de 3 mois d'essais à long terme pour au moins 2 lots à l'échelle pilote du médicament proposé.)
12. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).
13. (R.1) Documents de production exécutés pour au moins un lot à l'échelle pilote de chaque dosage du produit proposé.

17. Changement de la composition d'une forme posologique à libération immédiate (y compris un prémélange médicamenteux)

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement de la composition d'une forme posologique à libération immédiate (y compris un prémélange médicamenteux)	4	1 à 13	Supplément
	1 à 5	2 à 13	Préavis de modification
	1 à 7	2 à 13	Déclaration annuelle

Conditions

1. Les changements apportés aux excipients sont considérés comme qualitativement identiques.
2. Les changements quantitatifs des excipients, exprimés en pourcentage (p/p) de la formulation totale, sont inférieurs ou égaux aux échelles indiquées à l'annexe 2.
3. Le changement ne modifie pas les caractéristiques de rendement du produit médicamenteux.
4. Les excipients proposés modifient ou ne modifient pas l'absorption de la substance médicamenteuse.

5. Aucun changement de niveau I ou II dans les spécifications de l'excipient ou des excipients proposés ou du produit médicamenteux.
6. Le changement concerne un produit médicamenteux contenant des substances médicamenteuses qui sont des entités chimiques distinctes (c'est-à-dire que la substance médicamenteuse n'est pas un polymère ou un complexe polymérique).
7. Le colorant proposé (le cas échéant) est autorisé par la réglementation canadienne (voir l'article C.01.040.2 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Données justificatives

1. Données bibliographiques ou données probantes confirmant que le changement modifie ou ne modifie pas l'absorption de la substance médicamenteuse.
2. Données relatives à l'appétibilité en cas d'ajout, de suppression ou de remplacement d'un agent aromatisant.
3. (1.2.6) Lettres d'accès si des fiches maîtresses (FM) sont soumises pour de nouveaux excipients.
4. Notice et étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
5. (P.1) Description et composition de la forme posologique.
6. (P.2) Discussion sur les composants du produit médicamenteux (par exemple, choix des excipients, compatibilité de la substance médicamenteuse et des excipients), essais comparatifs in vitro (par exemple, en fonction de la solubilité et de la perméabilité du médicament (voir l'annexe 1), profils de dissolution en plusieurs points dans le milieu de libération ou dans plusieurs milieux couvrant la gamme des pH physiologiques) pour les produits approuvés et proposés, discussion sur toute étude in vitro ou in vivo, résultats des essais d'efficacité des agents de conservation (le cas échéant).
7. (P.3) Formule du lot, description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires.
8. (P.3.5) Données de validation du procédé sur 3 lots commerciaux consécutifs ou protocole de validation du procédé approuvé par le CQ pour le produit médicamenteux proposé. La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots par an). En outre, pour un produit médicamenteux stérile, preuve de la validation du procédé de stérilisation.
9. (P.4) Contrôle des excipients, si de nouveaux excipients sont proposés (par exemple, spécifications, confirmation qu'aucun des excipients n'est interdit par le *Règlement sur les aliments et drogues*).
10. (P.5) Analyses de lots (certificat d'analyses pour au moins un lot à l'échelle pilote par dosage).
11. (P.8.1) Résumé de la stabilité et conclusions (au moins 2 lots à l'échelle pilote) : résultats d'au moins 3 mois d'essais accélérés (ou essais intermédiaires selon le cas) et de 3 mois d'essais à long terme du produit médicamenteux proposé (des approches avec la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des composants à dosages et emballages multiples peuvent être appliquées, si elles sont scientifiquement justifiées).
12. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).
13. (R.1) Documents de production exécutés pour un lot représentatif de chaque dosage du produit proposé.

18. Ajout, suppression ou remplacement d'un microtraceur utilisé dans un prémélange médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Ajout, suppression ou remplacement d'un microtraceur utilisé dans un prémélange médicamenteux	1	1 à 4	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le microtraceur proposé est testé au préalable pour confirmer sa stabilité dans le prémélange médicamenteux, et il n'y a aucun changement dans le protocole de stabilité, les essais de stabilité et l'engagement à l'égard de la stabilité du prémélange médicamenteux.

Données justificatives

1. Justification de l'ajout, du retrait ou du remplacement du microtraceur (par exemple, démonstration de l'aptitude du nouveau microtraceur à contrôler le prémélange médicamenteux, y compris la cohérence d'un lot à l'autre). Justification qu'il n'y a pas d'écart « statistiquement significatif » par rapport au mélange complet.
2. Information justifiant l'adéquation du nettoyage lot par lot du mélangeur et d'autres équipements de fabrication d'aliments pour animaux.
3. (P.3) Formule du lot, description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires, données de validation du procédé ou protocole de validation du procédé approuvé par le CQ. La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots par an).
4. (R.1) Documents de production exécutés pour un lot représentatif de chaque dosage du produit proposé.

19. Changement de la composition d'une forme pharmaceutique à libération modifiée

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement de la composition de l'agent de contrôle de la libération dans une forme pharmaceutique à libération modifiée	Aucune	1 à 12	Supplément
	1 à 2	1 à 12	Préavis de modification

Conditions

1. Le changement se situe dans les paramètres établis par une corrélation in vitro in vivo précédemment approuvée par Santé Canada.
2. Aucun changement dans les spécifications du produit médicamenteux autre que l'apparence ou les changements pour se conformer à une monographie de médicament de l'Annexe B.

Données justificatives

1. (1.5) Données cliniques ou comparatives de biodisponibilité à l'appui (les données cliniques ou comparatives de biodisponibilité à l'appui peuvent être supprimées si une corrélation in vitro et in vivo acceptable a été établie et approuvée).
2. (1.2.6) Lettres d'accès si des fiches maîtresses (FM) sont soumises pour de nouveaux excipients.
3. Notice et étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
4. (P.1) Description et composition de la forme posologique.

5. (P.2) Discussion sur les composants du médicament (par exemple, choix des excipients, compatibilité de la substance médicamenteuse et des excipients), essais comparatifs in vitro, par exemple :
 - en fonction du mécanisme de libération du médicament (prolongée ou retardée)
 - les profils de libération du médicament en milieu multimédia ou en utilisant différentes vitesses d'agitation pour les produits approuvés et proposés
 - la discussion sur toute étude in vitro ou in vivo
 - les résultats des essais sur l'efficacité des conservateurs (le cas échéant)
6. (P.3) Formule du lot, description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires.
7. (P.3.5) Données de validation du procédé sur 3 lots commerciaux consécutifs ou protocole de validation du procédé approuvé par le CQ pour le produit médicamenteux proposé. En outre, pour un produit médicamenteux stérile, preuve de la validation du procédé de stérilisation. La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots fabriqués par an).
8. (P.4) Contrôle des excipients, si de nouveaux excipients sont proposés (par exemple, spécifications, confirmation qu'aucun des excipients n'est interdit par le *Règlement sur les aliments et drogues*).
9. (P.5) Analyses de lots (certificat d'analyses pour au moins un lot à l'échelle pilote par dosage).
10. (P.8.1) Résumé de la stabilité et conclusions (minimum de 2 lots à l'échelle pilote). Par exemple, les résultats d'au moins 3 mois d'essais accélérés (ou essais intermédiaires, le cas échéant) et de 3 mois d'essais à long terme du médicament proposé.
11. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).
12. (R.1) Documents de production exécutés pour un lot de chaque dosage.

20. Changement au marquage du produit, incluant un changement au gaufrage, en relief ou en creux, ou à l'estampe (sauf les lignes de séparation) ou un changement à l'impression

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement du marquage du produit, impliquant un changement dans le gaufrage, gaufrage, en relief ou en creux, ou à l'estampe, à l'exception des lignes de séparation (par exemple, comprimé uni devient gravé, gravé devient uni, changement de gravure), ou un changement à l'impression (par exemple, comprimé/capsule uni devient comprimé/capsule imprimé)	1, 2	1 à 3	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement ne modifie pas les caractéristiques de stabilité ou de rendement (par exemple, le taux de libération) du produit médicamenteux.
2. Les changements des spécifications du produit médicamenteux sont ceux qui sont rendus nécessaires uniquement par le changement du marquage.

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures.
2. (P.5) Spécifications et analyse des lots (par exemple, certificat d'analyse pour un lot par dosage).

3. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).

21. Changement de la configuration de séparation

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Ajout d'une ligne de séparation	1, 3	1 à 6	Préavis de modification
b. Suppression d'une ligne de séparation	1 à 4	1, 4 à 6	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement ne modifie pas les caractéristiques de stabilité ou de rendement (par exemple, le taux de libération) du produit médicamenteux.
2. Les changements des spécifications du produit médicamenteux sont ceux qui sont rendus nécessaires uniquement par le changement de la séparation.
3. Le changement ne concerne pas un produit pharmaceutique à libération modifiée.
4. L'ajout ou la suppression d'une séparation dans un produit générique est compatible avec une séparation similaire dans le produit innovant (produit de référence canadien).

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures.
2. (P.2) Profils comparatifs de dissolution en plusieurs points pour les produits approuvés et proposés réalisés dans les conditions de libération.
3. (P.2) Démonstration de l'uniformité des unités de dosage des comprimés fractionnés.
4. (P.5) Spécifications et analyse des lots (par exemple, certificat d'analyse pour un lot par dosage).
5. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).
6. (R.1) Documents de production exécutés pour un lot représentatif de chaque dosage du produit proposé.

22. Changement de la forme ou des dimensions des comprimés, capsules, suppositoires ou ovules vaginaux

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement de la forme ou des dimensions des comprimés, capsules, suppositoires ou ovules vaginaux	1, 2	1 à 6	Préavis de modification

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
	1 à 3	1 à 6	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement dans la composition qualitative et quantitative et dans la masse moyenne ou le poids de remplissage.
2. Les changements des spécifications du produit médicamenteux sont ceux rendus nécessaires par le changement de la forme ou des dimensions du produit médicamenteux.
3. Le changement ne concerne pas un produit pharmaceutique à libération modifiée ou ne modifie pas les caractéristiques de performance (par exemple, le taux de libération) du produit médicamenteux.

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
2. (P.2) Discussion sur les différences de procédés de fabrication entre le produit approuvé et le produit proposé et de l'incidence potentielle sur la performance du produit.
3. (P.2) Profils comparatifs de dissolution en plusieurs points pour les produits approuvés et proposés réalisés dans les conditions de libération.
4. (P.5) Spécifications et analyse des lots (par exemple, certificat d'analyse pour un lot par dosage).
5. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).
6. (R.1) Documents de production exécutés pour un lot représentatif de chaque dosage du produit proposé.

23. Changement dans le diluant

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Remplacement ou ajout d'un diluant pour une poudre lyophilisée ou une solution concentrée	Aucune	1 à 11	Supplément
	1	2, 4, 8	Préavis de modification
b. Suppression d'un diluant	Aucune	2	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le diluant est vendu sur le marché avec un numéro d'identification de médicament (DIN) valide.

Données justificatives

1. (1.2.6) Lettres d'accès si des fiches maîtresses (FM) sont soumises pour de nouveaux excipients.
2. Notice et étiquettes intérieures et extérieures.
3. (P.1) Description et composition du diluant.

4. (P.2) Discussion sur les composants du produit médicamenteux, le cas échéant (par exemple, choix des excipients, compatibilité du produit médicamenteux avec le diluant).
5. (P.3) Formule du lot, description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires, données de validation du procédé ou protocole de validation du procédé approuvé par le CQ, et normes d'essai pour le diluant s'il est inclus dans le produit. La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots par an).
6. (P.4) Contrôle des excipients, si de nouveaux excipients sont proposés (par exemple, spécifications, confirmation qu'aucun des excipients n'est interdit par le *Règlement sur les aliments et drogues*).
7. (P.5) Analyses de lots (par exemple, certificat d'analyse pour au moins un lot à l'échelle pilote du diluant, s'il est inclus dans le produit).
8. (P.7) Discussion (y compris description, matériaux de construction du dispositif de fermeture du contenant, études de compatibilité avec le diluant).
9. (P.8.1) Résumé de la stabilité et conclusions : résultats pour 2 lots à l'échelle pilote d'au moins 3 mois d'essais accélérés (ou essais intermédiaires selon le cas) et de 3 mois d'essais à long terme du diluant.
10. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité pour le diluant s'il est inclus dans le produit.
11. (R.1) Documents de production exécutés pour un lot du diluant s'il est inclus dans le produit.

3.2.P.2 Développement pharmaceutique

24. Changement de l'espace de conception approuvé

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Création d'un nouvel espace de conception	Aucune	1	Supplément
b. Extension de l'espace de conception approuvé	Aucune	1	Supplément
c. Réduction de l'espace de conception approuvé (tout changement qui réduit ou limite la gamme des paramètres utilisés pour définir l'espace de conception)	Aucune	1	Préavis de modification
d. Libération paramétrique des procédés	Aucune	1	Supplément

Conditions

Aucune

Données justificatives

1. (P.2) Données sur le développement pharmaceutique à l'appui de l'établissement ou des changements de l'espace de conception (y compris les changements de la libération paramétrique de procédés pour les produits stériles). Pour les changements à la libération paramétrique de changement des procédés (LPP), il convient de fournir une évaluation approfondie des risques qui détermine les risques liés à la fabrication et à la libération de produits non stériles, ainsi que le plan de gestion proposé. Pour obtenir plus d'informations sur les conditions pour l'obtention de l'autorisation pour la LPP, consultez le document de Santé Canada intitulé « Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres - Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) ».

3.2.P.3 Fabrication

25. Remplacement ou ajout d'un fabricant de produits médicamenteux ou d'un site de fabrication

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Production d'un produit à libération modifiée, d'un produit à matrice complexe (par exemple, émulsions, produits parentéraux à libération prolongée, implants) ou d'un produit stérile	Aucune	1 à 10	Supplément
	1	2 à 10	Préavis de modification
b. Production d'un produit à libération immédiate (par exemple, comprimés, gélules, liquides, semi-solides)	Aucune	2 à 10	Préavis de modification
	1 à 4	2 à 5, 7 et 10	Déclaration annuelle
c. Emballage primaire	2 à 3	2, 5	Déclaration annuelle
d. Essais (par exemple, libération, stabilité)	Aucune	2, 5, 7 à 9	Préavis de modification
	5 ou 6	2, 5, 7 à 9	Déclaration annuelle
e. Stockage et distribution	1 à 3	2, 3, 5	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement dans la formule du lot, la description du procédé de fabrication, la catégorie d'équipement et les contrôles du procédé, les contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires ou les spécifications du produit médicamenteux.
2. Aucun changement de niveau I dans le dispositif de fermeture du contenant.
3. L'installation proposée possède une cote canadienne satisfaisante en matière de BPF, telle que la confirmation d'une évaluation satisfaisante des BPF canadiennes par la Direction de la conformité des produits de santé (DCPS) de la Direction générale des opérations réglementaires et de l'application de la loi (DGORAL), un avis d'acceptation de l'examen préalable des BPF (c'est-à-dire le « 90^e jour ») de la DGRO ou elle est déjà incluse dans la licence d'établissement.
4. Trois lots consécutifs à l'échelle de production ont été validés avec succès conformément au protocole de validation des procédés approuvé par le CQ, et les rapports de transfert technique ou de validation des procédés sur le site proposé sont disponibles. La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots fabriqués par an).
5. Les méthodes d'analyse pour le nouveau site d'essai sont équivalentes aux méthodes d'analyse de la monographie officinale du médicament (Annexe B du *Règlement sur les aliments et drogues*).
6. Tous les tests analytiques sont équivalents aux méthodes précédemment validées/inscrites.

Données justificatives

1. (1.5) Données cliniques ou comparatives sur la biodisponibilité à l'appui (ou demande d'exemption à l'égard des études in vivo) (les données cliniques ou comparatives sur la biodisponibilité à l'appui peuvent ne pas être exigées si une corrélation acceptable in vivo/in vitro a été établie).
2. (1.2.5) Preuve de la conformité avec les BPF ou information sur la licence d'établissement (LE). Pour plus d'informations, consulter [l'Avis : Recommandations relatives au dépôt de présentations de médicaments vétérinaires – Bonnes pratiques de fabrication et licences d'établissement de produits pharmaceutiques](#)
3. (P) Confirmation que les renseignements sur le produit médicamenteux n'ont pas été modifiés à la suite de la présentation (par exemple, autres que le changement de site).
4. (P.2) Essais in vitro comparatifs (par exemple, profils de dissolution en plusieurs points dans le milieu de libération pour les unités de dosage solides, résultats d'essais de diffusion comparatifs pour les semi-solides) pour un lot de chaque dosage du produit approuvé et du produit fabriqué sur le nouveau site (méthode des extrêmes et méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié). Voir l'annexe 1 pour plus de détails.
5. (P.3.1) Nom, adresse et responsabilité du site de production proposé ou de l'installation impliquée dans la fabrication, l'emballage, les essais et le stockage ou la distribution.
6. (P.3.5) Données de validation du procédé sur 3 lots consécutifs du produit à l'échelle commerciale sur le nouveau site ou protocole de validation du procédé approuvé par le CQ; en outre, pour un produit stérile, preuve de la validation du procédé de stérilisation. La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots fabriqués par an).
7. (P.5.3) Copies et résumés des rapports de validation des méthodes ou des rapports de transfert des méthodes, qui démontrent l'équivalence des procédures analytiques utilisées par les sites actuellement approuvés et proposés.
8. (P.5.4) Certificat d'analyses pour au moins un lot à l'échelle commerciale (méthode des extrêmes et méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples peuvent être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).
9. (P.8.2) Mise à jour du protocole de stabilité post-approbation et de l'engagement en matière de stabilité afin d'inscrire le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit fabriqué ou testé sur le nouveau site (le cas échéant) dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour les dosages et les composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si elles sont justifiées sur le plan scientifique).
10. (R.1) Documents de production exécutés pour au moins un lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé.

26. Changement dans la taille du lot du produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Augmentation de la taille des lots au-delà d'un facteur de 10 pour un produit pharmaceutique à libération modifiée	Aucune	1 à 7	Supplément
b. Augmentation de la taille des lots au-delà d'un facteur de 10 pour un produit pharmaceutique à libération immédiate	1 à 5	2, 3, 5 à 7	Déclaration annuelle

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
c. Augmentation de la taille des lots, jusqu'à un facteur maximal de 10	4	2, 3, 5 à 7	Déclaration annuelle
d. Réduction de la taille des lots	1 à 3, 5	2 à 7	Déclaration annuelle

Conditions

1. Les changements apportés au procédé de fabrication ou aux contrôles en cours de fabrication sont uniquement ceux qui sont rendus nécessaires par le changement de la taille du lot (par exemple, utilisation d'un équipement de taille différente).
2. Le changement ne doit pas résulter d'événements inattendus, se traduisant par un non-respect des spécifications, survenus au cours de la fabrication ou dus à des soucis de stabilité.
3. Le changement de la taille du lot est comparé au lot clinique/biologique pivot ou aux lots à l'échelle commerciale approuvés et validés.
4. Trois lots consécutifs à l'échelle de production ont été validés avec succès conformément au protocole de validation du procédé approuvé par le CQ. Une validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots fabriqués par an).
5. Le changement ne modifie pas la procédure de stérilisation d'un produit médicamenteux stérile.

Données justificatives

1. (1.5) Données cliniques ou de biodisponibilité comparative à l'appui (ou demande d'exemption à l'égard des études in vivo).
2. (P.2) Essais comparatifs in vitro (par exemple, profils de dissolution en plusieurs points dans le milieu de libération pour les unités de dosage solides, résultats d'essais de diffusion comparatifs pour les semi-solides) pour un lot de chaque dosage du produit approuvé et à l'échelle proposée.
3. (P.3.2) Formule du lot de la forme posologique proposée.
4. (P.3.5) Données de validation du procédé sur 3 lots consécutifs à l'échelle de production du produit médicamenteux proposé ou protocole de validation du procédé approuvé par le CQ. La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots fabriqués par an). Confirmation que la taille du lot de référence a été précédemment validée, conformément au protocole de validation du procédé approuvé; en outre, pour les produits stériles, preuve de la validation du procédé de stérilisation.
5. (P.5.4) Description des lots et résumé des résultats pour au moins un lot à l'échelle commerciale à l'échelle proposée.
6. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour (approuvé par le CQ) et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage de l'échelle proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).
7. (R.1.2) Documents de production exécutés pour au moins un lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé.

27. Changement dans le procédé de fabrication du médicament

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement dans le procédé de fabrication du médicament	Aucune	1 à 8	Supplément
	1 à 5	2 à 8	Préavis de modification
	1 à 8	2, 3, 5 à 8	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement ne modifie pas le rendement du produit médicamenteux.
2. Les procédés de fabrication des produits approuvés et proposés utilisent les mêmes principes et les mêmes catégories d'équipement (remarque : le passage de la granulation humide à la granulation sèche, de la compression directe à la granulation humide/sèche, ou vice versa, serait considéré comme un changement dans le principe de fabrication).
3. Les changements apportés à l'équipement, aux procédures d'exploitation et aux contrôles des procédés sont mineurs ou non critiques. Les équipements utilisés pour fabriquer le produit proposé peuvent varier en capacité, mais sont de la même classe et fonctionnent selon les mêmes principes.
4. Le changement n'est pas le résultat d'événements inattendus, entraînant le non-respect des spécifications, survenant au cours de la fabrication ou dû à des problèmes de stabilité.
5. Le changement ne concerne pas l'emballage ou l'étiquetage lorsque l'emballage primaire assure une fonction de dosage ou de livraison.
6. Trois lots consécutifs à l'échelle commerciale ont été validés avec succès conformément au protocole de validation des procédés approuvé par le CQ (cette condition peut ne pas être exigée avec une justification pour les changements mineurs ou non critiques, comme indiqué dans la condition n° 3). La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots fabriqués par an).
7. Le changement ne concerne pas un produit pharmaceutique à libération modifiée.
8. Le changement ne modifie pas la procédure de stérilisation d'un produit médicamenteux stérile.

Données justificatives

1. (1,5) Données cliniques ou comparatives de biodisponibilité à l'appui.
2. (P.2) Discussion sur :
 - le développement du procédé de fabrication, le cas échéant
 - les essais comparatifs in vitro pour les produits approuvés et proposés, par exemple :
 - les profils de dissolution en plusieurs points dans le milieu de libération pour les unités de dosage solides
 - la distribution de la taille des particules
 - les résultats d'essais comparatifs de diffusion pour les semi-solides
 - toute étude in vitro ou in vivo, le cas échéant
3. (P.3) Formule du lot, description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires.
4. (P.3.5) Données de validation du procédé sur 3 lots consécutifs à l'échelle de production du produit médicamenteux ou protocole de validation du procédé approuvé par le CQ. Pour les produits stériles, preuve de la validation ou des études d'évaluation du procédé de stérilisation. La validation

simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots fabriqués par an).

5. (P.5) Spécifications (si elles ont été modifiées), analyses de lots (certificat d'analyses pour au moins un lot à l'échelle commerciale par dosage).
6. (P.8.1) Résumé de la stabilité et conclusions :
 - Pour un changement majeur du procédé de fabrication (par exemple, changement de classe d'équipement ou de principes de fabrication), résultats de 2 lots à l'échelle pilote d'au moins :
 - 3 mois d'essais accélérés (ou essais intermédiaires, selon le cas)
 - **et** 3 mois d'essais à long terme du produit médicamenteux proposé (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice peuvent être appliquées, si cela est scientifiquement justifié)
 - Pour un changement mineur du procédé de fabrication (par exemple, changement de la vitesse d'agitation du mélangeur), il n'est pas nécessaire de posséder des données sur la stabilité au moment du dépôt de la demande (voir le point P.8.2 ci-dessous). La méthode des extrêmes et la méthode de la matrice peuvent être appliquées, si cela est scientifiquement justifié.
7. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).
8. (R.1.2) Documents de production exécutés pour au moins un lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé.

28. Changement des contrôles (essais en cours de fabrication ou critères d'acceptation) appliqués au cours du procédé de fabrication ou aux produits intermédiaires

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Suppression d'un essai	1, 4, 5	1, 4	Déclaration annuelle
b. Remplacement ou ajout d'un essai	1 à 4, 6	1 à 4	Déclaration annuelle
c. Assouplissement ou renforcement d'un critère d'acceptation	1, 4	1 à 4	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements inattendus, entraînant un non-respect des spécifications, survenant au cours de la fabrication ou en raison de problèmes de stabilité.
2. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés (s'applique au remplacement et non à l'ajout d'un essai, le cas échéant).
3. Toute nouvelle procédure analytique ne concerne pas une technique nouvelle, non standard ou une technique standard utilisée de manière nouvelle.

4. Le changement ne modifie pas les paramètres ou les procédures de stérilisation d'un produit médicamenteux stérile.
5. Il a été démontré que la procédure analytique supprimée est redondante par rapport aux autres procédures analytiques (par exemple, la couleur) et qu'elle ne concerne pas un attribut critique de la qualité du produit (par exemple, l'uniformité du mélange, la variation de poids).
6. La procédure analytique remplacée ou ajoutée maintient ou renforce la précision, l'exactitude, la spécificité et la sensibilité.

Données justificatives

1. (P.3.3) Description des contrôles de procédés proposés ou des critères d'acceptation des étapes critiques et des produits intermédiaires.
2. (P.3.5) Données de validation du procédé ou protocole de validation du procédé approuvé par le CQ pour le produit médicamenteux proposé. La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots fabriqués par an).
3. (P.5.4) Description des lots et certificat d'analyse pour au moins un lot à l'échelle commerciale.
4. (R.1.2) Documents de production exécutés pour au moins un lot de chaque dosage du produit proposé ou documents types de production.

29. Changement au protocole approuvé pour les études de validation ou d'évaluation des procédés

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement au protocole approuvé pour les études de validation ou d'évaluation des procédés	1, 2	1	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement ne concerne pas un produit pharmaceutique à libération modifiée.
2. Le changement ne modifie pas les procédures de stérilisation d'un produit médicamenteux stérile.

Données justificatives

1. (P.3.5) Le CQ a approuvé les études révisées de validation ou d'évaluation des procédés. La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots fabriqués par an).

3.2.P.4 Contrôle des excipients

30. Changement de la source d'un excipient

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Changement de la source d'un excipient, qui passe d'une source végétale, synthétique ou non EST (par exemple, animale) à une source présentant un risque d'EST (par exemple, animale), ou d'une source présentant un risque d'EST (par exemple, animale) à une source différente présentant un risque d'EST (par exemple, animal différent)	Aucune	2 à 4	Préavis de modification
	1, 2	2 à 4	Déclaration annuelle

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
b. Changement de la source d'un excipient d'une source présentant un risque d'EST (par exemple, animale) à une source végétale ou synthétique	Aucune	1, 3	Déclaration annuelle

Conditions

1. Il n'y a aucun changement qualitatif ou quantitatif dans l'excipient.
2. Le changement de source est étayé par un certificat de conformité (CEP) valide concernant l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM), ou l'excipient est obtenu à partir d'une source précédemment approuvée.

Données justificatives

1. Déclaration du fabricant de l'excipient attestant qu'il est entièrement d'origine végétale ou synthétique.
2. Détails de la source de l'excipient (espèce animale, pays d'origine) et des mesures prises lors de la transformation pour minimiser le risque d'exposition à l'EST.
3. Information démontrant la comparabilité en matière de caractérisation physico-chimique de l'excipient proposé avec l'excipient approuvé.
4. Certificat de conformité (CEP) concernant l'EST délivré par la DEQM, le cas échéant, ou évaluation satisfaisante du risque d'ESB/EST pour l'excipient proposé.

3.2.P.5 Contrôle du produit médicamenteux

31. Changement concernant la norme revendiquée pour le produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Changement de la norme revendiquée pour le produit pharmaceutique (par exemple, d'une norme de pharmacopée revendiquée à une norme de pharmacopée de l'Annexe B)	1, 2	1 à 5	Déclaration annuelle
b. Changement dans les spécifications du produit médicamenteux pour se conformer à une monographie de pharmacopée de l'Annexe B mise à jour	1, 2	2 à 5	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement est effectué exclusivement pour se conformer à la monographie de pharmacopée de l'Annexe B.
2. Aucun changement aux spécifications ayant une incidence possible sur le rendement du produit médicamenteux.

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures.
2. (P.5.1) Spécifications du produit médicamenteux proposé mises à jour et approuvées par le CQ.

3. (P.5.3) Lorsqu'une méthode d'analyse maison est utilisée et qu'une norme de l'Annexe B est revendiquée, les résultats d'une étude d'équivalence entre la méthode maison et la méthode officinale.
4. (P.5.4) Description des lots, certificats d'analyse et résumé des résultats, pour au moins un lot (échelle pilote minimale) du produit médicamenteux testé conformément aux spécifications proposées.
5. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).

32. Changement dans les spécifications des essais et des critères d'acceptation du produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Pour les produits stériles, le remplacement du contrôle de stérilité par d'autres méthodes microbiologiques ou par la libération paramétrique du procédé	Aucune	1, 2, 5, 7 à 9	Supplément
b. Suppression d'un essai	1, 4 à 7	2, 8, 9	Déclaration annuelle
c. Remplacement ou ajout d'un essai	1 à 4, 6 à 8	2 à 6, 8, 9	Déclaration annuelle
d. Assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	2, 5, 6, 8, 9	Préavis de modification
	1, 4, 6 à 8	2, 5, 6, 8, 9	Déclaration annuelle
e. Renforcement d'un critère d'acceptation	1, 4, 6, 7	2, 8, 9	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements inattendus, entraînant un non-respect des spécifications, survenant au cours de la fabrication ou en raison de problèmes de stabilité.
2. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés (s'applique au remplacement et non à l'ajout d'un essai, le cas échéant).
3. Toute nouvelle procédure analytique ne concerne pas une technique nouvelle, non standard, ou une technique standard utilisée de manière nouvelle.
4. Aucun changement dans les profils d'impuretés ayant une incidence sur la sécurité du produit médicamenteux. Le critère d'acceptation pour tout solvant résiduel de classe 3 se situe dans les limites du VICH (l'assouplissement d'un critère d'acceptation pour un solvant de classe 1 ou 2 doit faire l'objet d'un préavis de modification).

5. Il a été démontré que l'essai supprimé est redondant par rapport aux autres essais et qu'il n'a pas d'incidence sur la sécurité ou la qualité globale du produit (par exemple, suppression d'un essai sur les solvants organiques volatils après qu'au moins 10 lots à l'échelle commerciale ont été analysés et satisfont aux critères d'acceptation approuvés, ou justification scientifique valable).
6. Le changement des spécifications ne modifie pas le rendement du produit médicamenteux.
7. Le changement ne concerne pas les contrôles de stérilité.
8. Le critère assoupli est conforme à une monographie officinale de l'Annexe B.

Données justificatives

1. (P.3.5) Données de validation du procédé. La validation simultanée est acceptable pour les produits médicamenteux à faible volume (par exemple, seulement 2 lots fabriqués par an).
2. (P.5.1) Spécifications du produit médicamenteux proposé mises à jour et approuvées par le CQ.
3. (P.5.2) Copies ou résumés des procédures analytiques, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
4. (P.5.3) Copies ou résumés des rapports de validation de méthode, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
5. (P.5.3) Lorsqu'une méthode d'analyse maison est utilisée et qu'une norme de l'Annexe B est revendiquée, les résultats d'une étude d'équivalence entre la méthode maison et la méthode officinale.
6. (P.5.4) Description des lots et résumé des résultats pour au moins un lot (échelle pilote minimale) du produit médicamenteux analysé conformément aux spécifications proposées.
7. (P.5.4) Description des lots et résumé des résultats d'un nombre suffisant de lots (au moins 10 lots à l'échelle commerciale) pour étayer la libération des paramètres du procédé.
8. (P.5.6) Justification des spécifications proposées pour le produit médicamenteux (par exemple, démonstration de l'aptitude à contrôler le produit médicamenteux, y compris les produits de dégradation). Pour la libération paramétrique des procédés (LPP), il convient de fournir une évaluation approfondie des risques qui détermine les risques liés à la fabrication et à la libération de produits non stériles, ainsi que le plan de gestion proposé. Pour en savoir plus sur les conditions pour l'obtention de l'autorisation pour la LPP, consultez le document de Santé Canada intitulé « Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres - Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) ».
9. Pour les médicaments contenant une substance médicamenteuse qui n'est pas une entité chimique distincte (c'est-à-dire que la substance médicamenteuse n'est pas un polymère ou un complexe polymérique), démonstration du maintien de la constance de la qualité et du procédé de fabrication.

33. Changement dans les spécifications du produit à propos des procédures analytiques

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Suppression d'une procédure analytique	5	1, 6	Préavis de modification
	5, 6	1, 6	Déclaration annuelle
	Aucune	1 à 6	Préavis de modification

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
b. Remplacement d'une procédure analytique, autre procédure analytique ou procédure analytique supplémentaire	1 à 5	1 à 6	Déclaration annuelle
c. Passage d'une procédure analytique maison à une procédure analytique de l'Annexe B, passage d'une procédure analytique officinale approuvée à une procédure officinale harmonisée ou passage d'une norme de l'Annexe B à une autre norme de l'Annexe B	1, 3	1 à 6	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement dans les critères d'acceptation approuvés.
2. La méthode d'analyse est basée sur la même technique analytique ou le même principe et aucune nouvelle impureté n'est détectée (consultez la ligne directrice GL11 du VICH pour les seuils d'impuretés).
3. Les résultats de la validation de la méthode démontrent que la procédure analytique proposée est au moins équivalente à la procédure analytique approuvée.
4. Toute nouvelle procédure analytique ne concerne pas une technique nouvelle, non standard, ou une technique standard utilisée de manière nouvelle.
5. Le changement ne concerne pas les contrôles de stérilité et n'a pas d'incidence sur les conditions d'essai de dissolution (par exemple, appareil, vitesse, milieu) pour un produit à libération modifiée.
6. Il a été démontré que la procédure analytique supprimée est redondante par rapport aux procédures restantes et qu'elle n'a pas d'incidence sur la sécurité ou la qualité globale du produit (par exemple, suppression d'un essai sur les solvants organiques volatils après qu'au moins 10 lots à l'échelle commerciale ont été analysés et satisfont aux critères d'acceptation, ou offre une justification scientifique valable).

Données justificatives

1. (P.5.1) Spécifications du produit médicamenteux proposé mises à jour et approuvées par le CQ.
2. (P.5.2) Copies ou résumés des procédures analytiques, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
3. (P.5.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
4. (P.5.3) Lorsqu'une méthode d'analyse maison est utilisée et qu'une norme de l'Annexe B est revendiquée, les résultats d'une étude d'équivalence entre la méthode maison et la méthode officinale.
5. (P.5.4) Description des lots et résumé des résultats pour au moins un lot (échelle pilote minimale) du produit médicamenteux analysé conformément aux spécifications proposées, le cas échéant.
6. (P.5.6) Justification des spécifications proposées pour le produit médicamenteux (par exemple, démonstration de l'aptitude à contrôler le produit médicamenteux, y compris les produits de dégradation), le cas échéant.

34. Changement des spécifications pour un médicament vétérinaire utilisé chez des animaux producteurs d'aliments

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement des spécifications pour un médicament vétérinaire utilisé chez des animaux producteurs d'aliments	Aucune	1 à 8	Supplément
	4, 6	1, 4, 5, 8, 9	Préavis de modification
	1 à 5	1, 4, 5, 8, 9	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements inattendus survenus au cours de la fabrication ou par souci de stabilité.
2. Toute nouvelle procédure analytique ne concerne pas une technique nouvelle, non standard, ou une technique standard utilisée de manière nouvelle.
3. Les critères d'acceptation des produits de dégradation et de tout solvant résiduel de classe 3 sont conformes aux limites des GL10, GL11 et GL18 du VICH, le cas échéant (l'assouplissement d'un critère d'acceptation pour un solvant de classe 1 ou 2 doit faire l'objet d'un préavis de modification).
4. Le changement des spécifications n'a pas d'incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux (par exemple, solubilité, vitesse de libération, dissolution).
5. Le changement ne concerne pas les contrôles de stérilité.
6. Le changement n'a pas d'incidence sur le délai d'attente (ou période de retrait pour le lait) du médicament vétérinaire.

Données justificatives

1. (P.5.1) Spécifications du produit médicamenteux proposé mises à jour et approuvées par le CQ.
2. (P.5.2) Copies ou résumés des procédures analytiques, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
3. (P.5.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles procédures analytiques sont utilisées.
4. (P.5.3) Lorsqu'une méthode d'analyse maison est utilisée et qu'une norme de l'Annexe B est revendiquée, les résultats d'une étude d'équivalence entre la méthode maison et la méthode officinale.
5. (P.5.4) Description des lots, certificats d'analyse et résumé des résultats, dans des tableaux, pour au moins un lot (échelle pilote minimale) du produit médicamenteux testé conformément aux spécifications proposées.
6. (P.5.4) Description des lots, certificats d'analyse et résumé des résultats, sous forme de tableau, d'un nombre suffisant de lots (au moins 10 lots à l'échelle commerciale) pour étayer la libération des paramètres du procédé, le cas échéant.
7. (P.5.6) Justification des spécifications proposées pour le produit médicamenteux (par exemple, démonstration de l'aptitude de la monographie à contrôler le produit médicamenteux, y compris les produits de dégradation). Pour la libération paramétrique des procédés (LPP), il convient de fournir une évaluation approfondie des risques qui détermine les risques liés à la fabrication et à la libération de produits non stériles, ainsi que le plan de gestion proposé. Pour en savoir plus sur les conditions d'obtention de l'autorisation pour la LPP, consultez le document de Santé Canada intitulé

« Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres - Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) ».

8. Pour les médicaments contenant une substance médicamenteuse qui n'est pas une entité chimique distincte (c'est-à-dire que la substance médicamenteuse n'est pas un polymère ou un complexe polymérique), démonstration du maintien de la constance de la qualité et du procédé de production.
9. Confirmation que le délai d'attente (ou période de retrait pour le lait) n'a pas été visé par le changement.

3.2.P.7 Dispositif de fermeture des contenants

35. Changement d'un récipient unidose approuvé à un récipient multidose, y compris la période de stabilité en cours d'utilisation

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement d'un récipient unidose approuvé à un récipient multidose, y compris la période de stabilité en cours d'utilisation	1	1 à 6	Préavis de modification

Conditions

1. Le changement n'implique pas un dispositif fonctionnel de fermeture du contenant (par exemple, un injecteur automatique prérempli).

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures.
2. (P.2) Information démontrant l'adéquation du dispositif de fermeture du contenant proposé à l'usage prévu (preuve qu'il satisfait aux essais de pharmacopée pertinents, par exemple :
 - o USP <661> Emballages en plastique et leurs matériaux de construction
 - o USP <1663> et <1664> Produits extractibles et composés lessivables
 - o USP <87> Analyses de réactivité biologique, in vitro
 - o USP <88> Analyses de réactivité biologique, in vivo, le cas échéant
 - o USP <381> Dispositifs de fermeture en élastomère pour les injections
 - o USP <671> Récipients - Essais de rendement
 - o la description de tout traitement supplémentaire, tel que la stérilisation et la dépyrogénéation des composants
3. (P.7) Information sur le dispositif de fermeture du contenant proposé, le cas échéant (par exemple, description, matériaux de construction des composants de l'emballage primaire/secondaire, spécifications du rendement).
4. (P.3.5) Pour les produits stériles, validation des procédés ou études d'évaluation, ou justification de l'équivalence. Pour un dispositif de fermeture du contenant secondaire fonctionnel, rapport d'essai de validation.
5. (P.8.1) Résumé des essais de stabilité et de leurs résultats (études réalisées, protocoles utilisés, résultats obtenus).
6. (P.8.3) Résultats des essais de stabilité à partir des :
 - o essais accélérés (généralement un minimum de 3 mois) ou, de préférence, études de dégradation forcée dans des conditions de temps et de température appropriées pour le produit
 - o trois mois d'essais en temps réel/à température réelle sur 3 lots de produits pharmaceutiques stockés dans le récipient proposé, ou plus longtemps si moins de 3 points

- dans le temps sont disponibles (y compris le point au temps zéro), ainsi que l'engagement d'informer Santé Canada de tout échec dans les études de stabilité à long terme en cours
7. La méthode des extrêmes et la méthode des matrices pour des produits de résistance multiple, des tailles de conteneurs ou des remplissages peuvent être acceptées si elles sont scientifiquement justifiées (voir la GL45 du VICH).

36. Remplacement ou ajout d'un dispositif de fermeture des contenants primaire et changement de la taille de l'emballage

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Remplacement ou ajout d'un dispositif de fermeture des contenants primaire	Aucune	1 à 6	Préavis de modification
	1 à 4	1, 2, 4, 6	Déclaration annuelle
b. Changement de la taille de l'emballage impliquant une modification du poids/volume de remplissage	Aucune	1 à 7	Préavis de modification
	1 à 4	1, 2, 4 à 7	Déclaration annuelle
c. Changement de la taille de l'emballage impliquant un changement du nombre d'unités (par exemple, comprimés, ampoules) par emballage	Aucune	1 à 6	Préavis de modification
	1 à 4	1, 2, 4 à 6	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement ne concerne pas un produit stérile.
2. Aucun changement dans le type de dispositif de fermeture du contenant ou dans les matériaux de construction.
3. Le changement ne concerne pas le dispositif de fermeture du contenant qui sert à doser le produit médicamenteux.
4. Ce changement est cohérent avec la posologie et la durée du traitement.

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
2. (P.2) Information démontrant l'adéquation du dispositif de fermeture du contenant proposé pour l'usage prévu (preuve qu'il satisfait aux essais de pharmacopée pertinents), par exemple :
 - USP <661> Emballages en plastique et leurs matériaux de construction
 - USP <1663> et <1664> Produits extractibles et composés lessivables
 - USP <87> Analyses de réactivité biologique, in vitro
 - USP <88> Analyses de réactivité biologique, in vivo, le cas échéant
 - USP <381> Dispositifs de fermeture en élastomère pour les injections
 - USP <671> Récipients - Essais de rendement, description de tout traitement supplémentaire, tel que la stérilisation et la dépyrogénéation des composants

Pour les changements apportés aux emballages fonctionnels, des données doivent démontrer que le fonctionnement du nouvel emballage est équivalent à celui précédemment approuvé.

3. (P.3.5) Pour les produits stériles, preuve du procédé de stérilisation pour le dispositif de fermeture des contenants et données de validation du procédé de fabrication pour la nouvelle taille d'emballage supplémentaire, le cas échéant.
4. (P.7) Information sur le dispositif de fermeture du contenant proposé (par exemple, description, matériaux de construction des composants de l'emballage primaire, spécifications, y compris les résultats des études de transport, le cas échéant).
5. (P.8.1) Résumé de la stabilité et conclusions, résultats d'au moins 2 lots à l'échelle pilote, de 3 mois d'essais accélérés (ou essais intermédiaires selon le cas) et de 3 mois d'essais à long terme et, le cas échéant, résultats d'études de photostabilité. Des approches avec la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants multiples peuvent être appliquées, si elles sont scientifiquement justifiées.
6. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).
7. Justification de la taille supplémentaire de l'emballage.

37. Changement dans la composition qualitative ou quantitative de tout composant primaire ou secondaire fonctionnel du dispositif de fermeture des contenants

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement dans la composition qualitative ou quantitative de tout composant primaire ou secondaire fonctionnel du dispositif de fermeture des contenants	Aucune	1 à 6	Préavis de modification
	1, 2	1, 2, 4, 6	Déclaration annuelle

Conditions

1. L'emballage proposé est au moins aussi protecteur que l'emballage approuvé.
2. Le changement n'a pas d'incidence sur les procédures de stérilisation d'un produit médicamenteux stérile.

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
2. (P.2) Information démontrant l'adéquation du dispositif de fermeture du contenant proposé à l'usage prévu (preuve qu'il satisfait aux essais de pharmacopée pertinents, par exemple :
 - USP <661> Emballages en plastique et leurs matériaux de construction
 - USP <1663> et <1664> Produits extractibles et composés lessivables
 - USP <87> Analyses de réactivité biologique, in vitro
 - USP <88> Analyses de réactivité biologique, in vivo, le cas échéant
 - USP <381> Dispositifs de fermeture en élastomère pour les injections
 - USP <671> Récipients - Essais de rendement, description de tout traitement supplémentaire, tel que la stérilisation et la dépyrogénéation des composants
3. (P.3.5) Pour les produits stériles, validation des procédés ou études d'évaluation.

4. (P.7) Information sur le dispositif de fermeture du contenant proposé (par exemple, description, matériaux de construction des composants de l'emballage primaire, spécifications, y compris les résultats des études de transport, le cas échéant).
5. (P.8.1) Résumé de la stabilité et conclusions, résultats d'au moins 2 lots à l'échelle pilote, de 3 mois d'essais accélérés (ou intermédiaires selon le cas) et de 3 mois d'essais à long terme et, le cas échéant, résultats d'études de photostabilité.
6. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité afin de placer le premier lot à l'échelle commerciale de chaque dosage du produit proposé dans le programme de stabilité à long terme (la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié).

38. Changement dans les spécifications d'un composant du dispositif de fermeture des contenants primaire ou secondaire fonctionnel

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement dans les spécifications d'un composant du dispositif de fermeture des contenants primaire ou secondaire fonctionnel, impliquant la suppression, le remplacement ou l'ajout d'un essai; ou l'assouplissement ou le resserrement d'un critère d'acceptation	Aucune	1, 2	Préavis de modification
	1, 2	1, 2	Déclaration annuelle

Conditions

1. Il a été démontré que l'essai supprimé était redondant par rapport aux autres essais.
2. Les résultats de la validation de la méthode démontrent que la procédure analytique proposée est au moins équivalente à la procédure analytique approuvée.

Données justificatives

1. (P.7) Mise à jour des spécifications proposées approuvées par le CQ, y compris de la justification.
2. (P.7) Description de la procédure analytique et, le cas échéant, des données de validation.

3.2.P.8 Stabilité

39. Changement dans la durée de conservation du produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Prolongation	Aucune	1 à 4	Préavis de modification
	1 à 2	1 à 4	Déclaration annuelle
b. Réduction	1	1 à 4	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le produit médicamenteux est conforme aux spécifications de stabilité approuvées.
2. Des données complètes sur la stabilité à long terme sont disponibles pour la durée de conservation et sont basées sur des données de stabilité obtenues à partir d'au moins 3 lots à l'échelle commerciale.

Données justificatives

1. (P.8.1) Résumé des essais de stabilité et de leurs résultats (études réalisées, protocoles utilisés, résultats obtenus).
2. (P.8.1) Conditions de stockage et durée de conservation proposées.
3. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité.
4. (P.8.3) Résultats des essais de stabilité (c'est-à-dire données complètes de stabilité à long terme couvrant la durée de conservation proposée, obtenues à partir d'au moins 3 lots à l'échelle commerciale de chaque dosage pour chaque format/taille d'emballage approuvé), le cas échéant. La méthode des extrêmes et la méthode de la matrice pour des dosages et des composants d'emballage multiples pourraient être appliquées, si cela est scientifiquement justifié.

40. Changement de la période de stabilité du produit en cours d'utilisation

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Prolongation ou ajout	1	1, 2	Préavis de modification

Conditions

1. Aucun changement dans le dispositif de fermeture des contenants.

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures.
2. Résultats des essais de stabilité en cours d'utilisation qui simulent les conditions d'utilisation et durent pour la période de stabilité en cours d'utilisation prévue. Les résultats des essais doivent être fournis pour les propriétés physiques, chimiques et microbiennes du produit. Les procédures analytiques utilisées dans les études doivent être décrites et entièrement validées et au moins 2 lots à l'échelle pilote doivent être utilisés dans l'étude. L'un des lots devrait approcher la fin de sa durée de conservation.

41. Changement des conditions de stockage étiquetées pour le médicament ou le produit dilué ou reconstitué

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Ajout d'une mise en garde	1	1, 2	Déclaration annuelle
b. Suppression d'une mise en garde	Aucune	1, 2	Préavis de modification
c. Assouplissement d'un critère de température	Aucune	1, 2	Préavis de modification
d. Renforcement d'un critère de température	1	1, 2	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements inattendus, entraînant un non-respect des spécifications, survenant au cours de la fabrication ou en raison de problèmes de stabilité.

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures.
2. (P.8.3) Le cas échéant, résultats des essais de stabilité justifiant le changement des conditions de stockage.

42. Changement du protocole de stabilité post-approbation pour l'engagement ou les lots en cours

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Ajout d'un point dans le temps à tout moment ou la suppression de points dans le temps au-delà de la durée de conservation approuvée	1	1 à 4	Déclaration annuelle
b. Changements pour se conformer à des lignes directrices pertinentes du VICH (par exemple, suppression d'un point dans le temps du protocole de stabilité précédemment approuvé, ou changement des conditions de stockage)	1	1 à 5	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement significatif dans les données de stabilité (telles que définies dans la GL3 du VICH : « Essais de stabilité des nouvelles substances médicamenteuses vétérinaires et des nouveaux produits médicinaux » et la GL8 du VICH : « Essai de stabilité pour les prémélanges médicamenteux »).

Données justificatives

1. (P.8.1) Résumé des essais de stabilité et de leurs résultats (études réalisées, protocoles utilisés, résultats obtenus).
2. (P.8.1) Conditions de stockage et durée de conservation proposées.
3. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation à jour et nouvel engagement en matière de stabilité.
4. (P.8.2) Justification du changement du protocole de stabilité post-approbation ou de l'engagement en matière de stabilité.
5. (P.8.3) Résultats des tests de stabilité (données de stabilité à long terme couvrant le plateau proposé générées sur au moins 3 lots à l'échelle commerciale, la méthode des extrêmes et la méthode des matrices peuvent être appliquées, si elles sont justifiées).

3.2.R.2 Dispositifs

43. Changement d'un dispositif approuvé utilisé pour l'administration d'un médicament vétérinaire

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Ajout ou remplacement d'un dispositif d'administration de médicaments qui ne fait pas partie intégrante de l'emballage primaire d'un médicament vétérinaire	3, 6	1 à 3, 6	Préavis de modification
	1 à 6	1, 3, 6	Déclaration annuelle
b. Suppression d'un dispositif d'administration de médicaments qui ne fait pas partie intégrante de l'emballage primaire d'un médicament vétérinaire	3	1, 3, 6	Déclaration annuelle
c. Changement d'un dispositif d'administration multidose approuvé pour un médicament vétérinaire injectable	4	1 à 6	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement dans le type de dispositif d'administration de médicament ou dans les matériaux de construction.
2. Aucun changement de la fonction, de l'adéquation et de la précision du dispositif.
3. La dose requise du médicament vétérinaire doit toujours être administrée avec précision conformément à la posologie approuvée et les résultats de ces études doivent être disponibles.
4. Le changement doit être cohérent avec la posologie et la durée du traitement.
5. Le changement ne concerne pas un produit médicamenteux stérile.
6. Aucun changement dans le dosage, la forme médicamenteuse ou la voie d'administration du médicament.

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
2. Données démontrant l'adéquation et la compatibilité des matériaux de construction du système de dispositif (par exemple, essais d'extraction et de lessivage, essais de perméation, essais de réactivité biologique, transmission de la lumière, le cas échéant).
3. (P.7) Information sur le système de dispositif de mesure proposé (par exemple, description, matériaux de construction des composants de l'emballage primaire, spécifications, y compris les résultats des études de transport, le cas échéant).
4. (P.8.1) Résumé de la stabilité d'un changement modéré du système d'administration des médicaments (par exemple, matériaux de construction différents); le cas échéant, études de stabilité en cours d'utilisation pour les médicaments vétérinaires à multidoses.
5. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour.
6. Référence au certificat d'analyse ou à d'autres normes du fabricant du dispositif, le cas échéant, démontrant la dose délivrée (exactitude, précision) par le dispositif proposé.

44. Changement d'un dispositif utilisé pour l'administration d'un médicament vétérinaire à libération prolongée

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
Changement important d'un dispositif utilisé pour l'administration d'un médicament vétérinaire à libération prolongée (par exemple, ajout, suppression, remplacement ou modification des matériaux de construction d'un dispositif à libération prolongée [par exemple, pour les bolus intraruminaux utilisés pour la libération prolongée] d'un médicament vétérinaire)	Aucune	1 à 7	Supplément
	3 à 5	1, 3 à 7	Préavis de modification
	1 à 6	1, 3 à 7	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement dans le type ou les matériaux de construction (par exemple, composition du bolus de verre).
2. Aucun changement de la forme ou des dimensions, de la fonction, de l'adéquation et de la précision
3. La dose requise du médicament vétérinaire doit toujours être administrée avec précision conformément à la posologie approuvée et les résultats de ces études doivent être disponibles.
4. Le changement doit être cohérent avec la posologie et la durée du traitement.
5. Aucun changement dans la libération du médicament dans le système digestif et pas d'incidence sur la biodisponibilité de l'ingrédient médicamenteux actif.
6. Le nouveau dispositif est exempt d'agent ESB/EST (par exemple, gélatine encapsulée).

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
2. (1.5) Données cliniques ou comparatives sur l'administration de la dose, le cas échéant.
3. Données démontrant l'adéquation des matériaux de construction du système de dispositif (par exemple, essais d'extraction et de lessivage, essais de perméation, essais de réactivité biologique, transmission de la lumière, le cas échéant). En cas de changement du dispositif d'administration de la dose, des données démontrant que la dose administrée avec le nouveau dispositif est équivalente à celle précédemment approuvée.
4. (P.7) Information sur le système d'administration de la dose proposé (par exemple, description, matériaux de construction des composants, spécifications, y compris les résultats des études de transport, le cas échéant).
5. (P.8.1) Résumé de la stabilité et conclusions, le cas échéant, résultats des études de stabilité en cours d'utilisation pour les médicaments vétérinaires multidoses.
6. Référence au certificat d'analyse ou à d'autres normes du fabricant du dispositif, le cas échéant, ou données démontrant l'exactitude, la précision et la compatibilité du dispositif.
7. Certificat de conformité (CEP) concernant l'EST délivré par la DEQM, le cas échéant, ou évaluation satisfaisante du risque d'ESB pour les matériaux de construction du dispositif.

45. Changements mineurs d'un dispositif utilisé pour l'administration d'un médicament vétérinaire à libération prolongée

Description du changement	Conditions à remplir	Données justificatives	Catégorie de rapport
a. Changement des limites des spécifications d'un dispositif d'administration d'un médicament vétérinaire (par exemple, changement du lance-capsule utilisé pour les bolus intraruminaux afin de contrôler le taux de libération du médicament)	Aucune	1 à 4	Préavis de modification
	1	1, 4, 5	Déclaration annuelle
b. Changement mineur d'une procédure d'essai approuvée	1	3 à 5	Déclaration annuelle
c. Ajout d'un nouveau paramètre d'essai	Aucune	1, 4	Déclaration annuelle

Conditions

1. Tout changement doit se situer dans l'éventail des limites actuellement approuvées.

Données justificatives

1. Notice et étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
2. Données démontrant l'adéquation des matériaux de construction du système de dispositif de mesure (par exemple, essais d'extraction et de lessivage, essais de perméation, essais de réactivité biologique, transmission de la lumière, le cas échéant). Pour les changements apportés aux dispositifs de mesure, des données démontrant que la mesure du nouveau dispositif est équivalente à celle précédemment approuvée.
3. (P.3.5) Pour les produits stériles, données de validation du procédé ou études d'évaluation, le cas échéant.
4. (P.7) Information sur le système d'administration de doses proposé (par exemple, description, matériaux de construction des composants, spécifications, y compris les résultats des études de transport ou d'interaction, le cas échéant; description détaillée, dessin et composition du matériau du dispositif et spécifications du fabricant).
5. Référence au certificat d'analyse ou à d'autres normes du fabricant du dispositif, le cas échéant, ou données démontrant l'exactitude, la précision et la compatibilité du dispositif.

Annexes

Annexe 1 : Recommandations pour la réalisation et l'évaluation de profils comparatifs de dissolution

Vous trouverez ci-dessous des recommandations pour la réalisation de profils comparatifs de dissolution :

- Les profils comparatifs de dissolution qui en résultent doivent être considérés comme *similaires* à l'aide de l'équation suivante qui définit un facteur de similarité (f_2) :
 - $f_2 = 50 \text{ LOG } \left\{ \left[\frac{1 + 1/n}{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2} \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$
 - où R_t et T_t sont les pourcentages dissous à chaque point dans le temps. Une valeur f_2 comprise entre 50 et 100 suggère que les 2 profils de dissolution sont *similaires*.
- Au moins 12 unités doivent être utilisées pour chaque détermination de profil. Les valeurs moyennes de dissolution peuvent être utilisées pour estimer le facteur de similarité, f_2 . Pour utiliser des données moyennes, le coefficient de variation en pourcentage au premier point ne doit pas être supérieur à 20 % et aux autres points dans le temps ne doit pas être supérieur à 10 %.
- Les mesures de dissolution des 2 produits (par exemple, essai et référence, avant et après le changement, 2 dosages) doivent être effectuées dans les mêmes conditions d'essai. Les points de dissolution dans le temps pour les 2 profils doivent être les mêmes, par exemple pour les produits à libération immédiate : 15, 30, 45 et 60 minutes, pour les produits à libération prolongée : 1, 2, 3, 5 et 8 heures.
- Un échantillonnage adéquat doit être effectué jusqu'à ce que 90 % du médicament soit dissous ou qu'une asymptote soit atteinte. Un agent tensioactif peut être utilisé avec une justification appropriée.
- Les valeurs de f_2 étant sensibles au nombre de points de dissolution dans le temps, une seule mesure doit être considérée après une dissolution de 85 % du produit.
- Si les données individuelles pour les produits testés et les produits de référence montrent une dissolution de plus de 85 % en 15 minutes, les profils sont considérés comme *similaires* (aucun calcul n'est nécessaire).
- Lorsque des profils de dissolution dans plusieurs milieux sont recommandés, ces études doivent être réalisées dans au moins 3 milieux couvrant la gamme physiologique (pH 1,2 à 6,8), par exemple l'eau, le HCl 0,1 N et les milieux tampons de la pharmacopée pour les produits à analyser et les produits de référence.
- Lorsque des produits à libération retardée (par exemple, à enrobage entérique) sont comparés, il est acceptable de considérer les essais multipoints en phase acide comme l'un de ces milieux ou, pour les produits enrobés, de comparer les essais dans 3 milieux une fois que l'enrobage se désintègre (par exemple, pH 4, 5 et 6,8).

Résumé de la documentation relative à la dissolution

Perméabilité/solubilité des médicaments	Données comparatives de dissolution
Cas A : Médicaments à haute perméabilité, solubilité élevée	Dissolution de 85 % en 15 minutes dans 900 ml de HCl 0,1 N. Si un produit médicamenteux ne satisfait pas à ce critère, le demandeur doit effectuer les essais décrits pour le cas B ou C (ci-dessous).
Cas B : Médicaments à faible perméabilité, haute solubilité	Le profil de dissolution multipoints doit être réalisé dans le milieu de présentation/pharmacopée à 15, 30, 45, 60 et 120 minutes ou jusqu'à ce qu'une asymptote soit atteinte. Le profil de dissolution des formulations proposées et des formulations actuellement utilisées doit être similaire.
Cas C : Médicaments à haute perméabilité, faible solubilité	Les profils de dissolution multipoints doivent être réalisés dans au moins 3 milieux couvrant la gamme physiologique (pH 1,2 à 6,8), par exemple HCl 0,1 N, et les milieux tampons de la pharmacopée pour les formulations proposées et actuellement acceptées. Un échantillonnage adéquat doit être effectué à 15, 30, 45, 60 et 120 minutes jusqu'à ce que 90 % du produit médicamenteux soit dissous ou qu'une asymptote soit atteinte.

Solubilité

La solubilité est calculée en fonction de la concentration minimale du médicament, en milligrammes par millilitre (mg/ml), dans la dose thérapeutique la plus élevée, déterminée dans les limites physiologiques de pH (pH 1,2 à 6,8) et selon la température ($37 \pm 0,5$ °C). Les *médicaments très hydrosolubles* sont ceux dont le volume de la dose/solubilité est inférieur ou égal à 250 ml. La *dose la plus élevée* est la dose thérapeutique la plus élevée approuvée pour la substance médicamenteuse au Canada. Si elle n'est pas encore approuvée au Canada, elle doit correspondre à la dose thérapeutique la plus élevée proposée dans la présentation réglementaire.

Exemple : Le composé A présente la plus faible solubilité à $37 \pm 0,5$ °C, 1,0 mg/mL à un pH de 6,8, et est disponible dans des dosages de 100 mg, 200 mg et 400 mg. Ce médicament serait considéré comme un médicament peu soluble, car son volume de la dose/solubilité est supérieur à 250 ml ($400 \text{ mg} / 1,0 \text{ mg/ml} = 400 \text{ ml}$).

Perméabilité

Des preuves doivent être fournies pour justifier le degré de perméabilité revendiqué pour la substance médicamenteuse. Il peut s'agir d'informations tirées de la documentation publiée ou de données provenant d'études expérimentales ou cliniques.

Annexe 2 : Changements aux excipients

Excipient		Pourcentage d'excipient (p/p) par rapport au poids total de la forme galénique cible
Diluant		± 5,0
Désintégrant	Amidon	± 3,0
	Autres	± 1,0
Liant		± 0,5
Lubrifiant	Stéarate de Ca ou de Mg	± 0,25
	Autres	± 1,0
Glissant	Talc	± 1,0
	Autres	± 0,1
Revêtement par film Note de bas de page*		± 1,0
<p>Note de bas de page *</p> <p>Lorsque le revêtement par film n'a qu'une fonction esthétique et n'est pas destiné à modifier la vitesse de libération ou les caractéristiques de stabilité du médicament.</p> <p>Retour à la référence de la note de bas de page*</p>		

Remarques :

- Ces pourcentages sont basés sur l'hypothèse que la substance médicamenteuse contenue dans le produit est formulée à 100,0 % de la dose indiquée sur l'étiquette. L'effet additif total de tous les changements d'excipients ne doit pas dépasser 5,0 %.
- Excipients multifonctionnels : Si un excipient remplit plusieurs fonctions (par exemple, la cellulose microcristalline en tant que diluant et désintégrant), il convient d'appliquer la gamme recommandée la plus prudente (par exemple, ± 3,0 % pour la cellulose microcristalline dans cet exemple). Si une gamme plus large est proposée, il convient de fournir une justification scientifique, y compris des données à l'appui pour démontrer que la gamme plus large ne modifiera pas l'autre fonction de l'excipient.
- Méthode des extrêmes : Si les différentes concentrations d'une forme pharmaceutique orale solide à libération immédiate présentent des différences dans la proportion d'excipients qui dépassent celles indiquées dans le tableau ci-dessus, mais qu'à l'intérieur de la progression des concentrations, les changements sont progressifs, une étude comparative de biodisponibilité doit être réalisée sur les concentrations les plus faibles et les plus élevées. Les changements progressifs sont ceux pour

lesquels les proportions d'excipients augmentent ou diminuent successivement entre les concentrations les plus faibles aux plus élevées de la gamme.

- Si des concentrations différentes contiennent des excipients différents, ou si les différences dans la proportion d'excipients dépassent celles définies dans le tableau ci-dessus et ne sont pas graduelles dans l'échelle des concentrations, des études comparatives de biodisponibilité doivent être effectuées pour chaque dosage.
- Considérations pharmacocinétiques : Il convient de noter que les caractéristiques pharmacocinétiques de l'ingrédient médicinal (par exemple, cinétique linéaire ou non linéaire avec des augmentations plus ou moins proportionnelles de l'aire sous la courbe [ASC] avec l'augmentation de la dose) seront également prises en considération lors de l'évaluation d'une demande de dérogation à l'obligation de mener des études cliniques ou comparatives de biodisponibilité en fonction de la proportionnalité des concentrations supplémentaires proposées par rapport à la concentration utilisée dans les études in vivo.

Annexe 3 : Exemples de changements de niveau IV

- Changements non critiques apportés à la demande de licence, y compris des fautes d'orthographe, des changements rédactionnels apportés à des documents tels que des résumés ou des rapports de validation, des procédures analytiques, des procédures opérationnelles normalisées (PON), des résumés de la documentation de production, des sommaires globaux de la qualité (SGQ), pour plus de clarté et qui n'ont pas d'incidence sur la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit.
- Changement de couleur du bouchon d'un produit injectable.
- Changement des étapes de prétraitement d'un système d'eau pour injection (EI), y compris les systèmes d'eau purifiée utilisés uniquement pour le prétraitement dans la production d'EI.
- Changement du plan d'occupation d'étage n'affectant pas le procédé de production ou les précautions en matière de contamination.
- Ajout d'une chute de rejet des flacons.
- Changement dans les contrôles en cours de fabrication effectués aux étapes de fabrication non critiques ou changement de zone de fabrication non critique (voir glossaire).
- Amélioration des pièces, comme l'installation de finitions améliorées sur les planchers et les murs.
- Ajout d'un nouvel entrepôt de stockage suivant les BPF pour les matières premières, les banques de cellules primaires et de travail et les substances médicamenteuses.
- Installation d'équipements ou de locaux non liés au procédé pour améliorer l'installation, tels que des réfrigérateurs ou des congélateurs d'entreposage.
- Remplacement d'un équipement par un équipement identique.
- Changement dans les spécifications d'une matière première officinale pour se conformer à une norme/monographie mise à jour d'une pharmacopée de l'Annexe B.
- Pour les produits biologiques vétérinaires, à l'exception d'un essai d'activité biologique ou d'un essai biologique, transfert des activités d'essais de CQ pour un essai de pharmacopée à un laboratoire différent dans le même bâtiment, à un bâtiment différent dans la même entreprise ou à une entreprise différente figurant sur la licence d'établissement du promoteur.
- Changement de fournisseur pour les excipients non critiques.
- Changement dans les composants de l'emballage tertiaire de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux qui ne modifie pas la stabilité.
- Changement du nom du site de fabrication du produit médicamenteux.

Annexe 4 : Glossaire

Acronymes :

AC

Avis de conformité

ACQ

Attribut critique de qualité

BPF

Bonnes pratiques de fabrication

CIVIV

Corrélation in vitro-in vivo

CQ

Contrôle de la qualité

CTD

Common Technical Document

CVC

Chauffage, ventilation, climatisation

DCI

Dénomination commune internationale

DEQM

Direction européenne de la qualité du médicament

DMBR

Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques

DMP

Direction des médicaments pharmaceutiques

DMV-DCIP

Document certifié d'information sur le produit de la Direction des médicaments vétérinaires

DMV-SDQ

Sommaire des données sur la qualité de la Direction des médicaments vétérinaires

EI

Eau pour injection

ESB

Encéphalopathie spongiforme bovine

EST

Encéphalopathie spongiforme transmissible

FMIA

Fiche maîtresse d'ingrédients actifs

FMM

Fiche maîtresse du médicament

ICH

International Council for Harmonization

OMS

Organisation mondiale de la Santé

PADN

Présentation abrégée de drogue nouvelle

LE

Licence d'établissement

PM

Préavis de modification

PDN

Présentation de drogue nouvelle

Q8 (R2)

Ligne directrice de l'ICH intitulée « Développement pharmaceutique »

Q9 (R1)

Ligne directrice de l'ICH intitulée « Gestion des risques liés à la qualité »

Q10 (R1)

Ligne directrice de l'ICH intitulée « Système de qualité pharmaceutique »

Q11

Ligne directrice de l'ICH intitulée « Mise au point et fabrication de substances pharmaceutiques (entités chimiques et entités biotechnologiques ou biologiques) »

SC

Santé Canada

SPADN

Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle

SPDN

Supplément à une présentation de drogue nouvelle

VICH

Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires

Définitions

Adjuvant :

Composant qui potentialise les réponses immunitaires à un antigène ou les module vers les réponses immunitaires souhaitées. L'adjuvant peut être d'origine pharmaceutique (adjuvant chimique/synthétique) ou d'origine biologique (adjuvant biologique).

Agent transporteur :

Matière comestible (par exemple, carbonate de calcium, écorce de riz, épis de maïs, gluten) à laquelle des substances médicamenteuses sont ajoutées pour former un prémélange homogène ou qui est utilisée pour diluer le prémélange (ou le prémélange médicamenteux) afin de former un aliment médicamenteux.

Aliment médicamenteux :

Aliment mélangé contenant une substance médicamenteuse (paragraphe 2(1) du *Règlement sur les aliments du bétail*, 1983).

Aire de fabrication non critique :

Zone ne contenant aucune étape de fabrication.

Attribut critique de qualité :

Propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit se situer dans une limite, un intervalle ou une distribution appropriés pour garantir la qualité souhaitée du produit.

Certificat de conformité (CEP) :

Certificat de conformité d'une substance aux exigences pertinentes des monographies de la Pharmacopée européenne pour l'utilisation dans les médicaments, délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM) du Conseil de l'Europe.

Concentration :

Quantité d'un ingrédient médicinal dans une forme pharmaceutique particulière. Pour la solution, dosage de l'ingrédient pharmaceutique actif multiplié par le volume de remplissage.

Contrôle en cours de fabrication :

Vérifications effectuées en cours de production afin de surveiller et, au besoin, de modifier le processus pour s'assurer que le produit fini est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement de production ou de l'équipement peut également être considéré comme faisant partie du contrôle en cours de fabrication.

CVCA (chauffage, ventilation et conditionnement d'air) :

Terme utilisé par l'industrie pour désigner les systèmes et la technologie responsables du chauffage, de la ventilation et du conditionnement d'air dans les établissements. Les systèmes CVCA régularisent la zone de confort (température et humidité), l'efficacité énergétique et la qualité de l'air.

Délai d'attente :

Intervalle entre le moment de la dernière administration d'une drogue à un animal et le moment où la concentration de tout résidu de la drogue présent dans les tissus ou les produits prélevés chez l'animal pour servir d'aliment ne présente vraisemblablement plus de risques pour la santé de l'être humain.

Dispositif de fermeture du contenant :

La somme des composants de l'emballage qui, ensemble, contiennent et protègent la forme posologique. Cela inclut les composants de l'emballage primaire et les composants de l'emballage secondaire, si ces derniers sont destinés à fournir une protection supplémentaire au produit médicamenteux. Un système d'emballage est équivalent à un dispositif de fermeture du contenant.

Dispositif de fermeture du contenant primaire :

Ensemble des matériaux d'emballage entrant en contact direct avec le produit.

Document approuvé par CQ :

« Approuvé par CQ » signifie approuvé par la personne responsable du service de contrôle de la qualité.

Durée d'entreposage (période jusqu'à la péremption) :

Intervalle de temps pendant lequel on peut dire que le produit médicamenteux ou la substance médicamenteuse demeurera conforme à ses spécifications de stabilité, à la condition qu'elle soit entreposée dans les conditions définies sur l'étiquette du contenant.

Échelle pilote :

Lot de substance médicamenteuse ou de produit médicamenteux fabriqué par un procédé en tout point représentatif et simulant celui appliqué à l'échelle industrielle réelle. Dans le cas des formes pharmaceutiques solides, cette échelle représente généralement au moins un dixième de la production réelle, ou 100 000 comprimés ou capsules, en prenant la valeur la plus élevée.

Emballage secondaire fonctionnel :

Ensemble des matériaux d'emballage n'entrant pas en contact direct avec le produit, mais qui apporte une protection supplémentaire ou sert à la livraison du produit.

Entité chimique distincte :

Une entité moléculaire unique possédant une structure chimique connue.

Équivalence de la méthode :

La méthode analytique proposée a été validée et démontrée comme équivalente à la méthode approuvée en matière de stabilité pour son utilisation prévue.

Équipement équivalent :

Équipement avec une conception similaire et les mêmes principes opérationnels et où les matériaux en contact direct avec le produit sont fabriqués avec des matériaux de même qualité ou de qualité supérieure. Un équipement équivalent devrait donner un produit de la même qualité que lorsqu'il est traité avec l'équipement précédent.

Espace de conception :

Combinaison multidimensionnelle et interaction de variables d'entrée (par exemple, attributs des matériaux) et de paramètres de procédé dont il a été démontré qu'ils fournissent une assurance de la qualité. Travailler dans l'espace de conception n'est pas considéré comme un changement. Le fait de sortir de l'espace de conception est considéré comme un changement et déclenche normalement une procédure

réglementaire de changement après approbation. L'espace de conception est proposé par le demandeur et est soumis à l'évaluation et à l'approbation des autorités réglementaires.

Étape critique de fabrication :

Un procédé ou une étape de fabrication susceptible d'entraîner un changement du profil de pureté ou d'impureté ou, en raison de la nature des matières premières ou du produit ou bien du produit intermédiaire obtenu, qui nécessite un confinement dans une zone de fabrication ou une installation de production spécialement conçue à cet effet, par exemple le développement et la préparation de banques de cellules et de lots de semences, la propagation initiale, la mise à l'échelle, le regroupement et le fractionnement du sang et du plasma, la fermentation, la récolte, l'inactivation, la purification, l'ajout d'adjuvants ou d'agents de conservation, la conjugaison et le regroupement de concentrés en vrac et la préparation finale du produit médicamenteux, y compris la concentration/diafiltration, la formulation, la filtration stérile, le remplissage et la lyophilisation.

Étape non critique de la fabrication :

Procédé ou étape de fabrication qui n'a aucune incidence sur le profil de pureté et d'impureté ou qui n'exige aucune considération particulière sur le plan des installations, par exemple, préparation de tampons et de milieux, entreposage des produits intermédiaires et conditionnement (il faut noter que pour certains produits biologiques, le conditionnement représente une étape critique et pourrait exiger un contrôle de la température ou de la lumière).

Événements indésirables :

« Événements inattendus survenus au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité » fait référence à des événements inattendus entraînant l'incapacité à respecter les spécifications.

Excipient :

Toute matière, autre que la substance médicamenteuse, présente dans la forme posologique.

Excipient non critique :

Excipient sans activité particulière (par exemple, solution pour ajuster le pH).

Excipient (ou agent) responsable de la libération :

Excipient à la forme posologique finale dont la fonction est de modifier la durée de la libération de la substance médicamenteuse active de la forme posologique.

Forme pharmaceutique à libération immédiate :

Forme posologique qui permet la dissolution de la drogue dans le contenu gastro-intestinal, sans l'intention de prolonger ni de retarder la dissolution ou l'absorption de la drogue.

Forme posologique :

Droque qui a été traitée au point d'être maintenant sous une forme pouvant être administrée en doses individuelles.

Forme pharmaceutique à libération modifiée :

Forme pharmaceutique pour laquelle des caractéristiques de libération du médicament dans le temps ou le lieu de libération ont été choisis pour réaliser des objectifs thérapeutiques ou pratiques qui ne sont pas à la portée des formes pharmaceutiques conventionnelles, comme une solution ou une forme pharmaceutique à

libération immédiate. Les formes pharmaceutiques orales solides comprennent les produits pharmaceutiques à libération retardée et prolongée.

Ingrédient pour aliment :

Tout produit ou mélange de produits qui a été évalué et jugé acceptable pour utilisation dans les aliments.

Installation :

Bâtiment où se déroulent une ou plusieurs activités particulières de fabrication.

Installation multiproduits :

Installation où l'on fabrique plus d'un produit du même type ou des produits de classes différentes (par exemple, des produits pharmaceutiques et biologiques).

Interchangeable :

Lorsqu'un tel statut est indiqué, tout texte officiel provenant des pharmacopées japonaise (JP), européenne (EP) ou américaine (USP) peut être remplacé par l'un ou l'autre texte (référéncé de façon appropriée) dans les régions de l'ICH afin d'obtenir l'homologation ou l'approbation pharmaceutique. Utilisant l'une ou l'autre des méthodes interchangeables, l'analyste obtiendra la même approbation ou le même refus indépendamment de la pharmacopée utilisée.

Libération prolongée :

Les produits à libération prolongée sont formulés pour pouvoir rendre la drogue disponible durant une période prolongée à la suite de l'ingestion. Cela permet une réduction dans la fréquence des doses par rapport à une drogue de forme posologique conventionnelle (par exemple, comme solution ou forme posologique à libération immédiate).

Libération retardée :

Libération d'un ou de plusieurs médicaments à un moment autre que celui qui suit immédiatement l'administration orale.

Lot :

Quantité de médicaments sous forme posologique, de matière première ou de matériel d'emballage, homogène dans des limites spécifiées, produits selon un ordre de production unique et attesté par les signataires de l'ordre. Dans le cas d'une fabrication en continu, un lot correspond à une fraction définie de la production qui se caractérise par l'homogénéité recherchée. Il peut parfois être nécessaire de diviser un lot en plusieurs sous-lots, qui sont ensuite rassemblés pour former un lot final homogène.

Matériel biologique auxiliaire :

Matière première d'origine biologique destinée à être utilisée comme auxiliaire dans la fabrication du médicament. Elle peut être absente du médicament ou rester comme impureté dans le médicament à la fin du procédé de fabrication (par exemple, les additifs biologiques utilisés pour compléter le milieu de culture cellulaire dans le fermenteur de production, l'antithrombine humaine III utilisée pour s'associer en complexes à la thrombine humaine et l'éliminer).

Période de retrait :

Durée, précisée en intervalles de traite de 12 heures, jusqu'à un maximum de 8 intervalles (96 heures), qui doit s'écouler après le traitement d'un animal en lactation avec un médicament vétérinaire avant que le lait puisse être collecté pour la consommation humaine.

Produit de départ :

Matière première, produit intermédiaire ou substance pharmaceutique utilisée dans la production d'une substance médicamenteuse et qui est incorporée en tant qu'élément structurel important de cette substance.

Matériel biologique de départ :

Matière première provenant d'une source biologique destinée à être utilisée dans la fabrication d'un médicament et dont le principe actif est dérivé soit directement (par exemple, dérivés du plasma, liquide ascitique, poumon de bovin), soit indirectement (par exemple, substrat cellulaire, cellules de production hôte/vecteur, œufs, souches virales).

Microtraceurs pour aliment :

Particules d'acier inoxydable uniformes colorées avec un colorant alimentaire codifié et incorporées dans un prémélange médicamenteux. Les microtraceurs sont utilisés dans les essais alimentaires afin d'établir une corrélation entre les médicaments et les microtraceurs récupérés de façon à fournir une méthode aisée et rapide de détection semi-quantitative du prémélange médicamenteux, et de la validation du mélange dans un environnement sur le terrain.

Paramètre critique du procédé :

Paramètre du procédé dont la variabilité a une incidence sur un attribut de qualité critique et qui doit donc être surveillé ou contrôlé pour garantir que le procédé produit la qualité souhaitée.

Pharmacopées de l'Annexe B :

Pharmacopées mentionnées à l'Annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* (par exemple, United States Pharmacopeia, Pharmacopée européenne).

Prémélange médicamenteux :

Médicament à usage vétérinaire qui a fait l'objet d'une identification numérique et dont l'étiquette indique qu'il doit être combiné à un aliment pour animaux tel que défini à l'article 2 de la *Loi relative aux aliments du bétail* (C.01A.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*). Il s'agit d'un médicament à usage vétérinaire préparé en vue de la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux pour animaux.

Présentation :

Contenant renfermant le produit pharmaceutique. Le contenant peut être utilisé de manière directe ou indirecte par rapport à l'administration de la drogue (par exemple, ampoules, seringues préremplies, crayons préremplis).

Procédure de conversion :

Série logique d'étapes validées garantissant le nettoyage adéquat des locaux et de l'équipement avant le début de la transformation d'un autre produit.

Procédé fermé/système fermé :

Équipement ou étape du procédé dans lequel le produit n'est pas exposé à l'environnement extérieur. Un système fermé exige que la qualité des matières entrant ou sortant du système et la manière dont ces matières sont ajoutées ou retirées du système soient soigneusement contrôlées.

Produit médicamenteux :

Forme posologique dans l'emballage immédiat final prévu pour la commercialisation.

Retraitement :

Soumettre, en tout ou en partie, un lot ou lot de fabrication d'une drogue semi-finie, d'un produit intermédiaire en vrac (produit biologique intermédiaire final en vrac) ou d'une drogue en vrac appartenant à un lot ou à un lot de fabrication unique à une étape antérieure du procédé de fabrication validé, en raison de la non-conformité du produit aux spécifications prédéterminées.

Stratégie de contrôle :

Un ensemble planifié de contrôles, dérivé de la compréhension actuelle du produit et du procédé, qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure des paramètres et des attributs liés à la substance médicamenteuse et aux matériaux et composants du produit médicamenteux, aux conditions de fonctionnement de l'installation et de l'équipement, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications du produit fini, ainsi qu'aux méthodes et à la fréquence de surveillance et de contrôle qui y sont associées.

Substance médicamenteuse :

Ingrédient actif non encore formulé, mais qui pourra l'être par la suite avec des excipients pour donner la forme posologique.

Substance médicamenteuse intermédiaire :

Matière produite au cours des étapes de synthèse d'une substance médicamenteuse qui doit faire l'objet d'un changement ou d'un traitement moléculaire supplémentaire pour devenir une substance médicamenteuse.

Substance médicamenteuse ou produit médicamenteux proposé :

Substance médicamenteuse ou produit médicamenteux fabriqué à partir du procédé incorporant les changements proposés.

Système ouvert :

Toute étape du procédé de fabrication où le matériel en cours de fabrication est exposé à l'environnement extérieur.

Train de fermentation :

Équipements et conditions impliqués dans l'expansion logique et structurée du procédé de culture cellulaire.

Type d'hôte/de milieu différent :

Cellules de mammifères ou micro-organismes impliqués dans la fabrication d'une substance médicamenteuse qui diffèrent des hôtes déjà utilisés dans l'établissement ou qui utilisent un milieu de culture cellulaire de composition très différente.

Validation :

Opération destinée à démontrer, documents à l'appui, qu'une procédure, un procédé ou une activité conduit effectivement aux résultats escomptés. Elle comprend la qualification des systèmes et des équipements.