

LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE SUR LA PRÉPARATION DES
PRÉSENTATIONS DE DROGUES NOUVELLES VÉTÉRINAIRES

DIRECTION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES
SANTÉ CANADA

Juillet 2006

AVANT-PROPOS

La fonction de ces lignes directrices sont des documents est de guider l'industrie ainsi que les professionnels de la santé et de la sécurité alimentaire sur la façon de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats de Santé Canada d'une manière équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. D'autres approches aux principes et pratiques énoncés dans le présent document pourraient s'avérer acceptables si elles s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Cependant, ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec les agents du programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Comme corollaire à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements supplémentaires ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un médicament vétérinaire. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Il faut lire la présente ligne directrice en parallèle avec les sections pertinentes des autres lignes directrices et des règlements applicables.

La présente ligne directrice est évolutive de par sa nature et est diffusée sous réserve de mesures que Santé Canada pourrait prendre dans ce domaine à l'avenir.

On encourage les fabricants de médicaments à commencer à utiliser les lignes directrices énoncées dans le présent document dès l'affichage de celui-ci dans le site Web de Santé Canada. Cependant, à partir du 1^{er} janvier 2007, toutes les présentations devront respecter le format indiqué dans le document.

PRÉFACE

La Direction des médicaments vétérinaires (DMV) donne avis de son intention d'entreprendre les initiatives suivantes pour accélérer le processus d'examen, en permettant aux évaluateurs de consacrer plus efficacement leur temps à l'étude des présentations de drogues. Ces initiatives viseront à améliorer la qualité des présentations grâce à une compilation et à une évaluation plus complètes, par les promoteurs, des exigences relatives aux données. Ceci aura pour effet d'uniformiser le contenu et de faciliter le processus d'évaluation des présentations.

1. **Sommaire global de la qualité — entités chimiques (présentations de drogues nouvelles/ présentations abrégées de drogues nouvelles) (SGQ-EC)**

Aux termes de l'article C.08.005.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*, toutes les présentations nouvelles (PDN et PADN) et supplémentaires (PSDN et PSADN) qui sont soumises à Santé Canada devraient inclure un sommaire des données sur la chimie et la fabrication (ci-après appelé Sommaire global de la qualité). Par cette exigence, on veut faciliter l'évaluation des données expérimentales complètes et, ainsi, contribuer à un traitement plus efficace et plus opportun des présentations de drogues.

La DMV envisage d'exiger des promoteurs qu'ils remettent un SGQ-EC pour le volet « Fabrication et évaluation de la chimie » de la présentation de drogue. Une présentation prescrite du SGQ-EC sera bientôt affichée sur le site Web de SC, pour consultation avec les auteurs des présentations de drogues vétérinaires. En remplissant le SGQ-EC (PDN et PADN), les promoteurs partageront la responsabilité de la production des rapports d'évaluation de la fabrication et de la chimie.

On recommandera fortement la présentation de versions papier et électroniques du Sommaire global de la qualité.

2. **Document certifié d'information sur le produit — entités chimiques (DCIP-EC)**

La DMV envisage d'exiger des promoteurs qu'ils remettent un Document certifié d'information sur le produit — entités chimiques (DCIP-EC) pour le volet « Fabrication et évaluation de la chimie » de la présentation de drogue. Une présentation prescrite du DCIP-EC sera bientôt affichée sur le site Web de SC, pour consultation avec les promoteurs qui font affaires avec la DMV. Le DCIP-EC fera partie de la trousse d'avis de conformité (AC).

Le DCIP-EC donne un compte rendu exact des données techniques de la présentation de drogue au moment de la délivrance de l'AC. Il est destiné à servir de document de référence officiel lors des inspections et des évaluations de changement réalisées par Santé Canada après l'approbation. Le modèle de DCIP-EC sera une version condensée du SGQ-EC et renfermera les données de base finales et convenues qui découleront de l'examen de la présentation de drogue (p. ex., les données minimales sur le ou les fabricants, les

spécifications relatives aux substances ou produits pharmaceutiques, et les conclusions sur la stabilité),etc.

On recommandera fortement la présentation de versions papier et électroniques du DCIP-EC.

3. **Fiche maîtresse du médicament**

La DMV est en train d'élaborer une ligne directrice à l'intention des fabricants afin de les informer sur les exigences relatives au volet « Fabrication et évaluation de la chimie » de la Fiche maîtresse du médicament. L'ébauche de la ligne directrice précisera les exigences relatives aux substances pharmaceutiques que devront respecter les fabricants. Dès qu'elle sera prête, elle sera affichée sur le site Web de SC pour fin de consultation. Entre-temps, les exigences énumérées dans la ligne directrice sur la PDN s'appliquent.

4. **Modèles d'évaluation pour les études de toxicité sur des animaux de laboratoire concernant des drogues devant être utilisées chez des animaux destinés à la consommation**

On propose, pour les études de toxicité sur des animaux de laboratoire, des modèles d'évaluation qui serviront à examiner les études scientifiques qui sont présentées à l'appui de demandes d'enregistrement de médicaments dont l'utilisation est prévue chez des animaux destinés à la consommation. Ces modèles sont employés pour la saisie de composantes précises des données sur la toxicité et pour l'inscription, par l'examineur, de ses conclusions et de ses justifications, en fonction de chaque ensemble de données.

La DMV encouragerait les directeurs d'études d'utiliser les modèles d'évaluation au cours de leurs études ainsi de lors de la rédaction des rapports sur celles-ci. Cependant, le niveau de détail devrait être identique à celui qu'on trouve normalement dans un rapport d'étude. Ces modèles (avec de légères modifications) sont déjà disponibles sur le site Web de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA):
<<http://eddenet.pmra-arla.gc.ca/9.0/9.5.asp>> .

On recommandera fortement la présentation de versions papier et électroniques des modèles d'évaluation.

5. **Présentations électroniques**

Actuellement, la DMV ne reçoit pas de présentations électroniques de drogue, mais elle envisage de le faire. Quand elle aura élaboré une politique sur les présentations électroniques et sera prête à la mettre en œuvre, elle rédigera une ligne directrice appropriée pour consultation de l'industrie.

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	<u>9</u>
2.	PORTÉE	<u>10</u>
3.	STRUCTURE DES PRÉSENTATIONS DE DROGUE NOUVELLE	<u>10</u>
4.	PRÉSENTATION MATÉRIELLE	<u>11</u>
	4.1 Présentation	<u>11</u>
	4.2 Langue	<u>13</u>
	4.3 Copies et identification des volumes de la présentation	<u>13</u>
5.	PARTIE I: EXIGENCES RELATIVES AU VOLUME PRINCIPAL	<u>14</u>
	5.1 Lettre d'accompagnement	<u>14</u>
	5.2 Table des matières	<u>14</u>
	5.3 Certification de la présentation	<u>14</u>
	5.4 Lettres d'autorisation	<u>15</u>
	5.5 Formulaire de présentation de médicaments (HC/SC 3011)	<u>16</u>
	5.6 Formulaire du coût d'évaluation de présentation de médicament vétérinaire	<u>16</u>
	5.7 Formulaire des ingrédients d'origine animale	<u>16</u>
	5.8 Ébauches d'étiquettes des produits	<u>16</u>
	5.9 Formulaires et documents de brevet (s'il y a lieu)	<u>17</u>
	5.10 Renseignements sur la conformité aux BPF et à la licence d'établissement	<u>18</u>
	5.11 Présentations antérieures	<u>18</u>
	5.12 Sommaire de la présentation et du produit	<u>18</u>
	5.13 Sommaire des renseignements sur les lots	<u>19</u>
	5.14 Résumé des critères d'admissibilité des PADN ou des PSADN	<u>19</u>
	5.15 Dossier d'information destiné à l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA)	<u>20</u>
	5.16 Renseignements sur les enregistrements à l'étranger	<u>21</u>
6.	PARTIE II: EXIGENCES RELATIVES À LA FABRICATION ET AU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	<u>22</u>
	6.1 PDN et PADN	<u>22</u>
	6.2 PSDN, PSADN et CDO	<u>22</u>
	6.3 SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES	<u>23</u>
	6.3.1 Renseignements généraux	<u>24</u>
	6.3.2 Méthode de fabrication	<u>28</u>
	6.3.3 Détermination et confirmation de la structure	<u>32</u>
	6.3.4 Impuretés	<u>33</u>
	6.3.5 Contrôle de la substance pharmaceutique	<u>35</u>
	6.3.6 Normes de référence	<u>40</u>

6.3.7	Emballage	41
6.3.8	Stabilité	42
6.4.	Produit pharmaceutique	44
6.4.1	Description du produit pharmaceutique	46
6.4.2	Développement pharmaceutique	47
6.4.3	Méthode de fabrication	47
6.4.4	Contrôle du produit pharmaceutique	57
6.4.5	Emballage	67
6.4.6	Stabilité	70
6.5.	Renseignements supplémentaires sur les prémélanges médicamenteux	74
6.5.1	Stabilité des aliments médicamenteux	74
6.5.2	Études du mélange	75
6.5.3	Pré-mélanges proposés en vue d'une utilisation concomitante	75
6.5.4	Validation du titrage des aliments	75
6.5.5	Échantillons	76
6.6	Renseignements supplémentaires sur les produits pharmaceutiques	76
7.	PARTIE III. EXIGENCES RELATIVES À L'INNOCUITÉ ANIMALE	77
7.1	Études sur des animaux de laboratoire	77
7.1.1	Sommaire détaillé	78
7.1.2	Rapports de section	78
7.1.2.1	Études de toxicité aiguë	78
7.1.2.2	Études de toxicité subchronique	78
7.1.2.3	Études de toxicité chronique	79
7.1.2.4	Études d'irritation	79
7.1.2.5	Étude de reproduction et de tératogénéicité	81
7.1.2.6	Autres études	81
7.1.3	Curriculum vitæ des chercheurs	81
7.2	Études d'innocuité pour les animaux ciblés	81
7.2.1	Sommaire détaillé	82
7.2.2	Rapports de section	82
7.2.2.1	Études de détermination de la marge d'innocuité	82
7.2.2.2	Innocuité dans les conditions d'utilisation proposées	83
7.2.2.3	Études de drogue topique	83
7.2.2.4	Études de médicaments administrés par inhalation	84
7.2.2.5	Études d'irritation des tissus	84
7.2.2.6	Études d'irritation du pis	84
7.2.2.7	Étude des fonctions de reproduction	85
7.2.2.8	Études d'innocuité clinique	85
7.2.2.9	Données de pharmacovigilance	85
8.	PARTIE IV. EXIGENCES RELATIVES À L'EFFICACITÉ	86
8.1	Sommaire détaillé	86
8.2	Rapports de section	86

8.2.1	Études microbiologiques	86
8.2.2	Études en laboratoire	87
8.2.3	Études d'efficacité à l'aide de modèles animaux	87
8.2.4	Études de pharmacologie clinique	87
8.2.5	Études de détermination des doses	88
8.2.6	Études de confirmation de la dose	89
8.2.7	Études d'efficacité supplémentaires à l'appui des présentations	90
8.2.8	Données de pharmacovigilance	90
8.3	Curriculum vitae des chercheurs	91
9.	PARTIE V. EXIGENCES RELATIVES À L'INNOCUITÉ HUMAINE	91
9.1	Études de toxicité sur des animaux de laboratoire	91
9.1.1	Sommaire détaillé	92
9.1.2	Rapports de section	92
9.1.2.1	Études de toxicité orale subchronique	92
9.1.2.2	Études de toxicité chronique	93
9.1.2.3	Études de cancérogénicité	94
9.1.2.4	Études combinées de toxicité chronique et de cancérogénicité	95
9.1.2.5	Études de reproduction sur plusieurs générations	96
9.1.2.6	Test de tératogénicité	96
9.1.2.7	Études à court terme menées dans le cadre d'études de toxicité génétique	97
9.1.2.8	Études pharmacologiques	97
9.1.2.9	Études d'immunotoxicité	98
9.1.2.10	Études de neurotoxicité	98
9.1.2.11	Études hormonales chez les primates	98
9.1.2.12	Observations chez les humains	98
9.1.2.13	Autres études	99
9.2	Études d'innocuité microbiologique	99
9.2.1	Produits antimicrobiens vétérinaires	99
9.2.2	Rapports de section	100
9.2.2.1	Renseignements sur les produits antimicrobiens	100
9.2.2.2	Spectre d'activité des antimicrobiens	100
9.2.2.3	Administration des antimicrobiens	101
9.2.2.4	Études de résistance aux antimicrobiens	101
9.2.2.4.1	Mécanisme de résistance	101
9.2.2.4.2	Transfert des gènes de résistance aux antimicrobiens	102
9.2.2.4.3	Résistance croisée	102
9.2.2.4.4	Corésistance	102
9.2.2.4.5	Développement de la résistance	102
9.2.2.5	Effet sur la microflore intestinale des animaux	102
9.2.2.6	Effet sur la microflore intestinale humaine	103

9.2.2.7	Impact sur la médecine humaine	104
9.2.2.8	Pharmacocinétique	104
9.2.2.9	Renseignements historiques	104
9.2.2.10	Combinaison de produits antimicrobiens	105
9.2.2.11	Surveillance après l'autorisation	105
9.2.2.12	Harmonisation mondiale	105
9.2.3	Produits microbiens administrés directement par voie orale et produits d'exclusion compétitive	105
9.2.3.1	Rapports de section	105
9.2.3.1.1	Renseignements sur le produit	106
9.2.3.1.2	Profil de résistance aux antimicrobiens	106
9.2.3.1.3	Effet sur la microflore de l'intestin des animaux et des humains	106
9.3	Études des résidus (chimie)	107
9.3.1	Sommaire détaillé	107
9.3.2	Rapports de section	107
9.3.2.1	Pharmacocinétiques	107
9.3.2.1.1	Études pharmacocinétiques des espèces ciblées	107
9.3.2.1.2	Études de métabolisme chez les espèces ciblées	107
9.3.2.1.3	Études comparatives de métabolisme sur des animaux de laboratoire	108
9.3.2.2	Études des résidus	108
9.3.2.2.1	Méthodes d'analyse	108
9.3.2.2.2	Validation des méthodes réglementaires de détection et de confirmation des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments	109
9.3.2.2.3	Études de déplétion des résidus de médicament	110
9.3.2.2.4	Procédure de détermination des limites maximales de résidus	110
9.3.2.3	Médicaments utilisés en concomitance ou en combinaison	114
10.	PARTIE VI: IMPACT ENVIRONNEMENTAL	115
11.	ANNEXE I. RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LES LOTS DE PRODUITS ET DE SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES UTILISÉS POUR LA PRODUCTION DES DONNÉES À L'APPUI D'UNE PRÉSENTATION	116
12.	ANNEXE II LISTE D'ABRÉVIATIONS ET D'ACRONYMES	118
13.	ANNEXE III GLOSSAIRE	121
14.	ANNEXE IV RÉFÉRENCES	125

1. INTRODUCTION

La ligne directrice doit servir à la préparation de présentations de drogue nouvelle à remettre à Santé Canada. Comme certaines de ses sections sont de nature générale, elle doit être utilisée conjointement avec la totalité de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son règlement d'application, ainsi qu'avec les politiques et les lignes directrices de Santé Canada qui s'appliquent aux drogues vétérinaires. Les fabricants ou ceux qui remplissent les présentations en leur nom doivent s'assurer que toutes les présentations de drogue vétérinaire qui sont déposées auprès de la Direction des médicaments vétérinaires (DMV) de Santé Canada renferment assez de renseignements pour respecter les exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son règlement d'application.

La ligne directrice vise à aider les fabricants de médicaments (les promoteurs) à préparer une présentation de drogue vétérinaire bien structurée, afin de faciliter son évaluation préalable puis son examen par la DMV. Il convient de souligner que les exigences énoncées dans la ligne directrice ne s'appliquent pas nécessairement toutes à chaque produit. Les exigences relatives aux données peuvent varier selon la drogue et le type de présentation.

D'autres approches aux principes et pratiques énoncés dans le présent document pourraient s'avérer acceptables si elles s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Cependant, ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec la DMV pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Il importe de signaler que la mise en œuvre et l'utilisation de la présente ligne directrice constituent un projet en cours et qu'elles sont donc sujettes à changement ou à modification. À ce titre, on s'attend que des mises à jour continuent d'être nécessaires du fait de l'expérience acquise ainsi que de l'élaboration et de la mise en œuvre, au sujet des médicaments vétérinaires, de politiques et de lignes directrices connexes nouvelles ou actualisées par Santé Canada. On encourage les fabricants de médicaments à consulter la DMV avant d'entreprendre des études qui ne sont pas visées par ces lignes directrices.

La ligne directrice remplace partiellement le document *Directives pour la préparation de présentations de drogue nouvelle vétérinaire* de Santé Canada, qui date de 1991.

On trouvera aux sites Web suivants les plus récentes versions des formulaires et des lignes directrices relatives aux drogues vétérinaires:

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/applic-demande/form/index_f.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/applic-demande/guide-ld/index_f.html

Toutes les références indiquées dans le document sont identifiées par un numéro en exposant et sont énumérées à la SECTION 14, RÉFÉRENCES.

2. PORTÉE

Le titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* établit les conditions de vente de nouveaux médicaments au Canada. Notamment, il en interdit la vente, à moins que le fabricant n'ait soumis une présentation agréée par le ministre. Le *Règlement* n'énonce aucune exigence et, par conséquent, il donne au ministre la souplesse requise pour accepter des présentations sous divers formats, à condition qu'elles soient acceptables et que les renseignements et les données contenus dans ces présentations satisfassent aux dispositions du titre 8, partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues*.

La présente ligne directrice traite de la préparation et du dépôt des présentations de drogue vétérinaire suivantes aux termes du titre 8, partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues* :

- les présentations de drogue nouvelle (PDN), aux termes de l'article C.08.002
- les présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN), aux termes de l'article C.08.002.1
- les présentations supplémentaires de drogue nouvelle et les présentations supplémentaires abrégées de drogue nouvelle (PSDN et PSADN), aux termes de l'article C.08.003
- les changements à déclaration obligatoire (CDO).

3. STRUCTURE DES PRÉSENTATIONS DE DROGUE NOUVELLE

Cette section-ci décrit les composantes des présentations de drogue nouvelle. Le tableau 1 ci-dessous fournit un guide de référence rapide à cet égard.

TABLEAU 1. DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA STRUCTURE DES PRÉSENTATIONS DE DROGUE NOUVELLE VÉTÉRINAIRE

PARTIE	TITRE DE LA PARTIE	À INCLURE, SELON LE TYPE DE PRÉSENTATION
I	VOLUME PRINCIPAL	TOUS LES TYPES
II	FABRICATION ET CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	TOUS LES TYPES
III	INNOCUITÉ ANIMALE	TOUS LES TYPES
IV	EFFICACITÉ	TOUS LES TYPES
V	INNOCUITÉ HUMAINE ^{1,2}	TOUS, SAUF LES CDO
VI ³	IMPACT ENVIRONNEMENTAL	TOUS, SAUF LES CDO

- (1) La PARTIE V est obligatoire pour les médicaments devant être utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation. Lors du dépôt des présentations relatives à de tels médicaments, les données fournies dans cette partie ne doivent pas être obligatoirement répétées dans d'autres parties. Elles doivent plutôt être accompagnées de renvois et vice-versa.
- (2) Dans certains cas, on pourrait exiger le dépôt de l'évaluation d'innocuité microbiologique pour les produits antimicrobiens vétérinaires devant être utilisés chez les animaux qui ne sont pas destinés à l'alimentation.
- (3) La PARTIE VI de la présentation sera transmise à la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs (DGSESC), de Santé Canada, telle qu'elle aura été soumise.

4. PRÉSENTATION MATÉRIELLE

Cette section-ci décrit les spécifications matérielles relatives au dépôt des PDN, des PADN, des PSDN, des PSADN et des CDO. La présentation sur support papier constituera la copie officielle

du Registre central, jusqu'à que la DMV soit prête à accepter les présentations sous forme électronique.

4.1 Présentation

Chaque présentation doit:

4.1.1 être lisible

Toutes les présentations doivent être reliées du côté gauche du document et être imprimées sur du papier ordinaire de format 21,6 x 27,9 cm (8,5 x 11 pouces). La marge de gauche doit être suffisante pour que le contenu ne soit pas caché par la reliure. La police doit être d'un style et d'une taille suffisamment grande pour être facilement lue, même après une photocopie. En général, il est conseillé de rédiger chaque page en Times New Roman avec des caractères d'une taille de 12 points.

4.1.2 être facile à consulter

L'information et le matériel doivent être placés dans des reliures à trois anneaux. Celles-ci ne devraient pas être trop épaisses ni trop grandes pour ne pas les rendre difficiles à manipuler. Par conséquent, leur épaisseur ne devrait pas dépasser 7,6 cm (3 pouces).

Pour en faciliter l'examen, les différentes parties des présentations doivent être placées dans des reliures séparées pour permettre des examens concurrents de la présentation par des agents scientifiques spécialisés dans différentes disciplines de la DMV.

4.1.3 être correctement paginée

La pagination doit être séquentielle dans chacune des parties de la présentation. Chaque partie doit être numérotée en commençant à la page 1 et chaque classeur doit être numéroté de façon séquentielle à compter du Volume 1, pour chaque partie. Il est fortement recommandé que toutes les pages de la présentation comprennent un entête ou un bas de page unique qui corresponde à la partie (p. ex., fabrication et contrôle de la qualité, innocuité animale, efficacité) à laquelle la page appartient.

Si des parties de la présentation proviennent d'une présentation étrangère et sont déjà paginées, le promoteur doit clairement identifier les numéros de page propres à la présentation. Pour faciliter l'examen, il est préférable que le promoteur ajoute un énoncé de clarification au début de la présentation. Un exemple de cet énoncé serait: «Cette présentation est numérotée de façon séquentielle par numéro de volume dans chacune des parties. Les numéros de page sont placés dans le coin inférieur droit de la page dans le format « numéro de volume et numéro de page : 00010. Ne pas tenir

compte des autres numéros de page.»

4.1.4 être clairement identifiée

Les données doivent être organisées selon les parties et séparées par volumes et reliures, au besoin. Chaque reliure doit porter le nom du médicament, le nom du promoteur de la présentation, le numéro de partie et de volume et la date de dépôt de la présentation. Voici un exemple d'étiquette de reliure :

Nom du produit: «ABC»
Nom du promoteur: «Santé animale ABC»
Partie: « I, II, III, IV ou V », titre de la partie [p. ex., Fabrication et contrôle de la qualité ou Innocuité humaine]
Volume « X » de « Y » [Y indique le nombre total de volumes pour cette partie]
Date de dépôt: jour, mois, année
Type de reliure: original, double ou triple exemplaire

Les renseignements d'identification ci-dessus doivent figurer sur la couverture recto et la tranche de toutes les reliures. Voici un exemple d'étiquette de reliure:

Nom du produit: Supermédicament pour chiens
Nom du promoteur: Santé animale ABC
Partie: Partie II, Fabrication et contrôle de la qualité
Volume 1 de 6
Date de dépôt: 30 juin 2003
Type de reliure: Original

4.1.5 contenir une table des matières

Chaque présentation doit contenir une table des matières complète pour toute la présentation. La table des matières doit renfermer la table des matières de chacune des parties (p. ex., celle de la partie I, II ou V). Le niveau de détail de la table des matières des parties peut varier selon les données fournies. Toutefois, la table des matières doit être suffisamment détaillée pour qu'on puisse trouver facilement et rapidement les sections pertinentes de la présentation.

Afin de faciliter l'évaluation préalable et l'examen, des renvois doivent indiquer le numéro de partie et de page, et contenir suffisamment d'information pour un accès rapide (p. ex., «Partie X», «page 123»).

4.1.6 contenir des onglets

S'il y a lieu, des onglets ou des intercalaires doivent être utilisés pour faciliter l'examen de la présentation. On doit les employer jusqu'au troisième niveau de la table des matières de chaque partie. Par exemple, pour la partie II, section 6.3, intitulée «Substances pharmaceutiques», des onglets sont exigés pour les sous-sections suivantes:

6.3.1 Renseignements généraux

6.3.1.1 Nomenclature

6.3.1.2 Structure chimique

6.3.1.3 Propriétés physico-chimiques

En outre, il faut séparer par des onglets ou des intercalaires les études cliniques, de résidus ou sur la chimie et la fabrication.

4.2 Langue

Les renseignements de la présentation doivent être rédigés en français ou en anglais. Les documents remis dans une autre langue doivent être accompagnés d'une traduction française ou anglaise.

4.3 Copies et identification des volumes de la présentation

Pour toutes les présentations originales (PDN, PADN, PSDN, PSADN ou CDO), le nombre de copies papier exigées pour chaque partie est précisé ci-dessous. Parmi les exemplaires reçus, un jeu non modifié sera versé aux archives et le reste sera remis aux examinateurs. La DMV conservera la copie versée aux archives à titre de copie officielle et de dossier historique. À la fin de l'examen d'une présentation, la copie d'examen est habituellement détruite, conformément à la procédure établie par la DMV.

TABLEAU 2. NOMBRE DE COPIES PAPIER DES PARTIES À INCLURE DANS LA PRÉSENTATION

PARTIES À INCLURE DANS LA PRÉSENTATION	NOMBRE DE COPIES PAPIER
PARTIE I: VOLUME PRINCIPAL	4 (animaux destinés à l'alimentation) 3 (animaux non destinés à l'alimentation)
PARTIE II: FABRICATION ET CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	2
PARTIE III: INNOCUITÉ ANIMALE	2
PARTIE IV: EFFICACITÉ	2
PARTIE V: INNOCUITÉ HUMAINE	2 (voir note 1 en bas)
PARTIE VI : IMPACT ENVIRONNEMENTAL	2

Note 1: La reliure ou le volume contenant le volet « surveillance des résidus de médicaments » du dossier d'information pour l'ACIA doit être remis en trois exemplaires.

Quelqu'en soit le nombre exigé (deux, trois ou quatre), toutes les copies de la même partie de la présentation doivent contenir des renseignements identiques et être présentés dans le même format. La première copie de chaque volume doit être identifiée comme étant l'original. Cela est particulièrement important pour la partie I (Volume principal), dans laquelle figure la plupart des formulaires administratifs porteurs des signatures originales. Toutes les copies supplémentaires de la présentation doivent être identifiées comme étant des doubles ou des triples exemplaires.

Pour les réponses à toutes les communications de la DMV, le promoteur est tenu de remettre assez d'exemplaires reliés séparément, afin de permettre leur examen simultané par différentes disciplines scientifiques de la DMV. Comme il est mentionné ci-dessus, les copies doivent contenir des renseignements identiques et être présentées dans le même format.

5. PARTIE I: EXIGENCES RELATIVES AU VOLUME PRINCIPAL

Chaque présentation doit comprendre un volume principal contenant, en tout ou en partie, les documents ou les renseignements suivants, selon le type de présentation soumise:

5.1 Lettre d'accompagnement

Une lettre d'accompagnement doit être jointe à chaque présentation. Elle doit fournir suffisamment de renseignements, comme le nom commercial et le nom chimique du produit pharmaceutique, l'objet de la présentation et le nombre de pièces jointes, afin de faciliter le traitement administratif initial des présentations.

Si le nom de la drogue proposée pour la mise en marché au Canada diffère de celui utilisé lors des étapes de son développement et dans les données soumises, une clarification expliquant la divergence doit être formulée dans la lettre d'accompagnement.

5.2 Table des matières

Chaque présentation doit renfermer une table des matières complète. Celle-ci doit contenir toutes les tables des matières de chaque partie de la présentation (p. ex., la table des matières des parties I, II ou V).

5.3 Certification de la présentation

Conformément à l'article C.08.005.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*, toutes les présentations initiales et supplémentaires doivent comprendre une version originale, signée et datée de la Certification de la présentation. Il est fortement recommandé que le promoteur imprime la certification sur le papier à en-tête de son entreprise. Comme il est stipulé à l'article C.08.005.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*, le formulaire de certification

doit être signé et daté par le chef de la direction du fabricant au Canada et le directeur médical ou scientifique principal du fabricant.

Une version originale, signée et datée de la certification de la présentation doit aussi être jointe à toutes les réponses aux lettres d'évaluation initiale ou d'examen de la DMV, ainsi qu'à toutes les modifications non sollicitées aux présentations en cours d'examen.

5.4 Lettres d'autorisation

Il faut fournir les lettres d'autorisation suivantes, s'il y a lieu:

5.4.1 Autorisation d'agir comme agent de réglementation au nom du promoteur de la présentation

Si la présentation ou une part importante de celle-ci est préparée par un agent de réglementation externe à l'entreprise du promoteur, celui-ci doit fournir l'original d'une lettre d'autorisation signée et datée.

5.4.2 Autorisation d'accès à l'information présentée par une autre entreprise ou un autre promoteur

Si la présentation comporte des renvois à une Fiche maîtresse du médicament (FMM), à un Fichier de référence de site (FRS) ou à tout autre renseignement fourni par une partie autre que le promoteur de la présentation, l'original d'une lettre d'autorisation de cette autre partie est exigé pour permettre à la DMV de consulter les renseignements de la tierce partie qui viennent appuyer la présentation en cours d'examen.

La lettre d'autorisation doit contenir les éléments suivants:

- (a) la date;
- (b) le nom de la FMM, du FRS ou du détenteur des renseignements contenus dans la présentation;
- (c) le numéro de FMM, de FRS ou de présentation correspondant de Santé Canada;
- (d) le nom des personnes autorisées à faire renvoi aux renseignements contenus dans la FMM, le FRS ou la présentation d'une tierce partie à l'appui de la présentation en cours d'examen;
- (e) les sections, les volumes et les numéros de page des références;
- (f) la signature de l'agent autorisé;

- (g) le nom et le titre dactylographiés de l'agent qui autorise le renvoi à la FMM, au FRS ou à une présentation déposée antérieurement.

5.4.3 Autorisation d'échanger des renseignements avec d'autres organismes

Si le promoteur a déposé des présentations auprès d'autres organismes de réglementation et s'il accepte que Santé Canada échange de l'information avec eux et en obtienne d'eux, il doit remettre une lettre autorisant la DMV à le faire relativement à la présentation en cours d'examen.

5.5 Formulaire de présentation de médicaments (HC/SC 3011)

Il faut joindre à toutes les présentations une version originale, complétée, signée et datée du formulaire HC/SC 3011.

5.6 Formulaire du coût d'évaluation de présentation de médicament vétérinaire

S'il y a lieu, il faut remettre un exemplaire du *Formulaire du coût d'évaluation de présentation de médicament vétérinaire*. Les précisions sur l'évaluation des frais et les modalités de paiement se trouvent dans le *Document d'orientation sur le recouvrement des coûts — Prix à payer pour l'évaluation de drogues vétérinaires*.

5.7 Formulaire des ingrédients d'origine animale

Aux termes du paragraphe C.08.002(2) du *Règlement sur les aliments et drogues*, toutes les présentations initiales et supplémentaires doivent comprendre une version originale, signée et datée du Formulaire des ingrédients d'origine animale (FIOA). Le fabricant ou le promoteur peut obtenir une copie électronique du FIOA (en formats HTML et PDF) dans le site Web de Santé Canada, à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/applic-demande/form/index_f.html. Veuillez remplir le FIOA à l'ordinateur ou avec une machine à écrire. La ligne directrice et la foire aux questions qui traitent du FIOA sont disponibles aux adresses http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/applic-demande/guide-ld/index_f.html et http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/faq/index_f.html, respectivement. En outre, on peut consulter une ébauche de ligne directrice à l'intention de l'industrie, intitulée *Minimizing the Potential Risks of Transmission of the Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) Agent Via Veterinary Therapeutic Products Containing Animal-Sourced Ingredients*, à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/applic-demande/guide-ld/index_f.html

5.8 Ébauches d'étiquettes des produits

Conformément aux alinéas C.01.014.1(1)m) et C.08.002(2)j) du *Règlement sur les aliments et drogues*, il faut, lors du dépôt initial d'une présentation, joindre des exemplaires de l'ébauche de toutes les étiquettes de produit (i.e. les étiquettes intérieures et extérieures), ainsi que des notices placées dans les emballages qu'on doit utiliser conjointement avec le

médicament.

Il faut fournir des ébauches pour chaque forme posologique, teneur, quantité et format d'emballage du produit pharmaceutique et des diluants. Les renseignements figurant sur l'étiquette du produit doivent correspondre à ceux qui se trouvent dans le formulaire de présentation du médicament ainsi qu'aux données soumises dans la présentation.

Pour distinguer les différentes versions des étiquettes qui seront étudiées au cours de l'examen d'une présentation, il est recommandé que le promoteur indique le numéro de version sur chaque étiquette soumise.

L'étiquette du produit peut renfermer des consignes relatives à l'innocuité générale de celui-ci dans les usines de fabrication d'aliments du bétail, à la ferme, à l'hôpital vétérinaire, au foyer ou dans l'environnement. Au besoin, le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette doit inclure les mises en garde, les précautions et les avertissements concernant les risques potentiels pour les enfants et les adultes qui sont exposés au médicament lors de sa manipulation et de son utilisation; pour le personnel qui prend part à l'élimination du produit inutilisé ou périmé; pour les travailleurs préposés au confinement des déversements accidentels. En outre, les consignes de premiers soins et les modalités de communication avec les centres antipoisons doivent paraître sur l'étiquette, le cas échéant.

Des études seront peut-être exigées à l'appui des énoncés généraux concernant l'innocuité qui figurent sur l'étiquette. Elles dépendront de la nature et de la durée de l'exposition des adultes et des enfants et nécessiteront peut-être la réalisation d'essais sur des animaux de laboratoire. On peut obtenir des conseils sur l'innocuité générale du produit en consultant la version en vigueur du *Guide de l'étiquetage des médicaments vétérinaires*^{14.4}, ainsi que le Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) de Santé Canada (site Web : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/occup-travail/whmis-simdut/index_f.html) et les Fiches signalétiques (FS, site Web: http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/occup-travail/whmis-simdut/application/msds-fiches_signalétiques_f.html).

5.9 Formulaires et documents de brevet (s'il y a lieu)

S'il y a lieu, il faut joindre les formulaires et les documents suivants aux présentations, en vertu du Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité):

- ▶ Le formulaire IV: Liste de brevets — Pour les médicaments brevetés: *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* — Demande de la première personne
- ▶ Le formulaire V : Déclaration concernant la liste de brevets: *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* — Demande d'une seconde personne
- ▶ La lettre décrivant les déclarations figurant sur l'étiquette.

Le promoteur doit consulter le document intitulé *Ligne directrice à l'intention de l'industrie: Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* pour obtenir des précisions sur

les exigences relatives à tous les formulaires susmentionnés. On peut se procurer les formulaires en se rendant sur le site Web de la DPT, à l'adresse:

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/patmedbrev/index_f.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/form/index_f.html

5.10 Renseignements sur la conformité aux BPF et à la licence d'établissement

Au besoin, il incombe au promoteur de fournir des renseignements à jour sur la conformité aux BPF des lieux connexes qui prennent part à la fabrication, à l'emballage, à l'étiquetage, à l'essai, à l'importation, à l'entreposage ou à la distribution du produit.

Pour se renseigner davantage sur la conformité aux BPF et la licence d'établissement, le promoteur doit consulter l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA). Son site Web se trouve à l'adresse :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/index_f.html.

5.11 Présentations antérieures

Pour faciliter le processus, on encourage le promoteur à fournir une liste des présentations déposées antérieurement qui ont un lien avec la présentation en cours d'examen. La liste doit comprendre des renseignements comme le type de présentation (p. ex., PDN, PSDN, DIN, CEE ou CDO), le numéro de présentation, la date de dépôt et la date d'autorisation (s'il y a lieu).

Quand les renseignements exigés en vertu d'une section de la présentation ont déjà été soumis intégralement et sans modifications dans une présentation approuvée, la section en question doit contenir un renvoi à cette dernière. Il faut également indiquer le nom du produit pharmaceutique, le nom du promoteur, le numéro de dossier et le numéro de la présentation qui fait l'objet du renvoi.

5.12 Sommaire de la présentation et du produit

Pour les PDN et les PADN, le promoteur doit fournir un sommaire qui décrit le produit des points de vue de la fabrication et du contrôle de la qualité, de l'innocuité animale, de l'innocuité humaine (s'il y a lieu) et de l'efficacité. Il doit, en outre, faire renvoi à des études de base menées à l'appui de la PDN ou de la PADN en cours d'examen.

Pour les PSDN, les PSADN et les CDO, il faut fournir un sommaire qui contienne les éléments suivants:

- ▶ la nature des changements proposés dans les présentations supplémentaires
- ▶ la justification des changements
- ▶ une analyse de l'incidence potentielle des changements proposés sur le produit des points de vue de la fabrication et du contrôle de la qualité, de l'innocuité animale, de

- ▶ l'innocuité humaine (s'il y a lieu) et de l'efficacité
- ▶ la liste des études menées à l'appui des changements proposés
- ▶ un examen de l'incidence possible des changements proposés sur les renseignements présentés antérieurement.

5.13 Sommaire des renseignements sur les lots

S'il y a lieu, le promoteur doit fournir un sommaire des lots de produits et de substances pharmaceutiques qui ont été utilisés lors des études destinées à la production des données à l'appui de la présentation de drogue. Le résumé doit être remis sous forme de tableau, de la manière indiquée à titre d'exemple dans les tableaux A-1, A-2 et A-3 de l'annexe I.

5.13.1 Pour les PDN et les PADN

Conformément aux alinéas C.08.002(2)*m*) et C.08.002.1*d*) du *Règlement sur les aliments et drogues*, le promoteur doit fournir les éléments de preuve établissant que les lots d'essai de la drogue nouvelle qui ont servi aux études menées dans le cadre de la présentation ont été fabriqués et contrôlés d'une manière représentative de la production destinée au commerce.

Bien que des changements puissent être survenus durant l'étape du développement de la drogue nouvelle, les lots de produits pharmaceutiques qui ont servi à la production des données à l'appui d'une PDN ne doivent pas avoir été fabriqués selon une formule ou un procédé (y compris le procédé de fabrication des substances pharmaceutiques) très différents de ceux proposés pour la production de la drogue à des fins commerciales.

Tous les lots de produits et de substances pharmaceutiques qui ont servi aux études destinées à la production des données fournies dans une PDN ou une PADN doivent être inclus, avec l'information pertinente, dans les tableaux A-1, A-2 et A-3 (annexe I).

5.13.2 Pour les PSDN, les PSADN et les CDO

Un sommaire des renseignements sur les lots (annexe I) doit être fourni pour chaque lot des produits et des substances pharmaceutiques utilisés pour la production des données communiquées dans la présentation à l'appui des changements proposés.

5.14 Résumé des critères d'admissibilité des PADN ou des PSADN

Les promoteurs qui déposent des PADN ou des PSADN doivent fournir les renseignements suivants, conformément aux articles C.08.002.1 et C.08.003 du *Règlement sur les aliments et drogues*:

- ▶ l'identification claire d'un produit de référence canadien (PRC) auquel la drogue nouvelle est comparée
- ▶ la preuve que la drogue nouvelle est l'équivalent pharmaceutique du PRC
- ▶ la preuve que la voie d'administration est la même que celle du PRC
- ▶ la preuve que les conditions d'utilisation de la drogue nouvelle sont les mêmes que celles du PRC
- ▶ la preuve que la drogue nouvelle est un bioéquivalent du PRC
- ▶ la preuve que la période de retrait de la drogue nouvelle est identique à celle du PRC, si on prévoit administrer la drogue à des animaux destinés à l'alimentation.

5.15 Dossier d'information destiné à l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA)

5.15.1 Méthodes de surveillance des résidus de médicament

Pour toutes les PDN, les PADN, les PSDN et les PSADN relatives à des drogues devant être employées chez des animaux destinés à l'alimentation, le dossier d'information sur la méthodologie qui sera éventuellement inclus et utilisé dans les programmes de surveillance des résidus de l'ACIA doit être soumis, pour examen, en trois exemplaires, soit deux pour Santé Canada et un pour l'ACIA.

Ce dossier doit être remis dans une reliure distincte et inclure des renseignements sur les caractéristiques suivantes de la ou des méthodes:

- ▶ la spécificité,
- ▶ l'exactitude,
- ▶ la précision,
- ▶ la limite de détection (LD),
- ▶ la limite de quantification (LQ),
- ▶ la possibilité de mise en œuvre,
- ▶ la robustesse et la susceptibilité aux interférences,
- ▶ la stabilité des résidus dans les conditions des procédures employées ou d'entreposage prolongé des échantillons,
- ▶ la stabilité des étalons, y compris les conditions d'entreposage des étalons et des solutions-étalons,
- ▶ la source du matériel employé pour l'étalon interne (s'il y a lieu).

La ou les méthodes d'analyse réglementaires doivent être décrites en détail, pratiques et conçues pour une surveillance de routine des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. Pour obtenir des conseils supplémentaires sur la pertinence des méthodes de surveillance des médicaments vétérinaires, veuillez communiquer avec le:

Directeur, Direction des laboratoires
Agence canadienne d'inspection des aliments

59, promenade Camelot
Ottawa (Ontario)
K1A 0Y9

Le fabricant doit nommer une personne-ressource chargée de fournir les étalons, une aide aux analystes et, au besoin, des échantillons du ou des résidus et des contrôles.

Les étalons et les échantillons des résidus et des contrôles doivent être remis sur demande du laboratoire de l'ACIA concerné.

Une fois terminé l'examen par la Division de l'innocuité pour les humains, l'exemplaire du dossier qui est destiné à l'ACIA sera transmis au directeur, Direction des laboratoires, de l'Agence.

5.15.2 Produits pharmaceutiques prémélangés

Au besoin, pour toutes les PDN, les PADN, les PSDN et les PSADN qui sont déposées au sujet de produits pharmaceutiques prémélangés, le promoteur doit envoyer directement à l'ACIA, pour examen, un document d'information sommaire aux fins de la validation des méthodes d'analyse des prémélanges d'aliments et d'aliments médicamenteux pour animaux. Pour connaître les exigences relatives aux données à inclure dans le dossier d'information, le promoteur doit consulter le chef, Médicaments et contaminants, de l'ACIA.

L'information doit être envoyée à l'adresse suivante:

Chef, Médicaments et contaminants
Laboratoire d'Ottawa (Carling) — Aliments du bétail et engrais
Agence canadienne d'inspection des aliments
Immeuble n° 22, CEF
960, avenue Carling
Ottawa (Ontario) K1A 0C6

De plus, lors du dépôt d'une PDN, d'une PADN, d'une PSDN ou d'une PSADN, le promoteur doit inclure dans cette section une déclaration indiquant à la DMV s'il a ou non envoyé un dossier d'information à l'ACIA.

5.16 Renseignements sur les enregistrements à l'étranger

S'il y a lieu, il faut fournir l'information sur l'état de l'enregistrement du produit pharmaceutique dans d'autres pays. Pour faciliter l'examen de la présentation, il faut communiquer des renseignements comme la date de dépôt à l'étranger, la date d'approbation, l'utilisation prévue et les espèces visées. On encourage le promoteur à présenter des copies des étiquettes du produit qui sont approuvées par les organismes de réglementation étrangers.

6. PARTIE II: EXIGENCES RELATIVES À LA FABRICATION ET AU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

6.1 PDN et PADN

Lors de la préparation de la partie II des PDN et des PADN, il faut conserver tous les titres et les numéros de section qui sont énumérés aux sous-sections 6.3 (Substances pharmaceutiques) et 6.4 (Produit pharmaceutique). Si une section ou une sous-section ne s'applique pas ou n'est pas pertinente à un type de présentation ou de produit, elle doit quand même être incluse dans la partie II de la présentation et porter la mention «Sans objet» ou «Sans pertinence». Dans ce cas, la mention doit être accompagnée d'un brève justification. Il n'est toutefois pas nécessaire d'inclure le titre des sous-sections lorsque toute une section est indiquée comme étant «Sans objet» ou «Sans pertinence».

6.2 PSDN, PSADN et CDO

Pour ces types de présentations, les exigences concernant les renseignements et les données relatifs à la fabrication et au contrôle de la qualité peuvent varier considérablement selon la nature des changements proposés à la drogue nouvelle pour laquelle un AC a été délivré. Les promoteurs ne doivent fournir, au sujet de la fabrication et du contrôle de la qualité, que les nouveaux renseignements et les nouvelles données qui appuient les changements proposés, et ce, dans les sections et les sous-sections qui sont visées par ceux-ci.

Lors de la préparation d'une PSDN, d'une PSADN ou d'un CDO, les promoteurs doivent rédiger la partie II d'une des façons suivantes:

a) Comme l'indique la sous-section 6.1 ci-dessus, il faut conserver et inclure dans la partie II de la présentation tous les titres et les numéros de section qui sont énumérés aux sous-sections 6.3 et 6.4. Il faut inscrire la mention «Sans objet», «Sans pertinence» ou «Inchangé» dans les sections et sous-sections qui ne sont pas visées par un changement proposé. Une brève justification doit accompagner chacune des mentions «Sans objet» et «Sans pertinence». Lorsqu'une section ou une sous-section porte la mention «Inchangé», il faut faire renvoi à la drogue nouvelle pour laquelle un AC a été délivré et indiquer notamment le type de présentation, le numéro de contrôle, la marque de fabrique, le nom du fabricant ou du promoteur, le numéro de dossier du Registre central de Santé Canada et la date de délivrance de l'AC.

b) Une note générale doit être incluse au début de la partie II au sujet de son contenu. Elle doit aussi comprendre la justification de l'omission de certaines des sections et des sous-sections, comme l'indique la sous-section 6.1 de la présente ligne directrice.

6.3 SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES

Il est possible que le promoteur n'ait pas à sa disposition une partie de l'information détaillée qu'il doit inclure dans la section de la présentation qui traite des substances pharmaceutiques, parce qu'il s'agit de renseignements commerciaux de nature exclusive (p. ex., la méthode détaillée de fabrication). Le promoteur est alors en mesure de faire renvoi à une Fiche maîtresse de médicament (FMM) de type I que le titulaire de celle-ci peut déposer auprès de Santé Canada. La FMM sera traitée selon les règles de confidentialité les plus strictes. Elle ne sera utilisée à l'appui de la présentation de drogue que sur réception d'une autorisation écrite du titulaire de la FMM de la substance pharmaceutique.

Les promoteurs doivent prendre note de ce qui suit au sujet des FMM:

- Quand une FMM est déposée pour la première fois auprès de Santé Canada à l'appui d'une présentation de drogue vétérinaire, elle doit l'être auprès de la DMV.
- Il est jugé acceptable de faire renvoi à une FMM qui a été déposée auprès de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada à l'appui d'un médicament à usage humain.
- Le renvoi à la partie divulgable d'une FMM de type I n'annule pas l'obligation de fournir les renseignements sur la substance pharmaceutique, comme l'indique la section 1 de la présente ligne directrice.
- Les renseignements non exclusifs que contient la partie divulgable d'une FMM de type I doivent être inclus dans la présentation de drogue. Il incombe au promoteur de les obtenir du titulaire de la FMM de la substance pharmaceutique.
- Quels que soient les renseignements inclus dans une FMM de type I, il incombe au promoteur de voir à ce que les installations de fabrication du produit pharmaceutique fournissent des spécifications acceptables et des méthodes d'analyse adéquatement validées au sujet de la substance pharmaceutique ainsi que les résultats des analyses de lot.
- Le renvoi à une FMM déposée auprès d'un organisme de réglementation étranger n'est pas acceptable.

Les renseignements commerciaux de nature exclusive que renferme la partie non divulgable de la FMM sont examinés dans le contexte d'une présentation de drogue. On ne communiquera directement avec les titulaires de FMM que si l'on décèle des anomalies dans la partie non divulgable de la Fiche. On informera alors le promoteur de la présentation qu'une lettre signalant les anomalies a été expédiée au titulaire de la FMM. On envoie au promoteur les commentaires relatifs aux anomalies observées dans toute autre partie des renseignements sur la substance pharmaceutique que contient la présentation.

Pour plus d'information sur les exigences relatives aux Fiches maîtresses de médicament,

consulter les directives sur les Fiches maîtresses de produit de Santé Canada.

6.3.1 Renseignements généraux

6.3.1.1 Nomenclature

Des renseignements sur la nomenclature de la substance pharmaceutique doivent être fournis. Par exemple:

- (a) Dénomination commune internationale (DCI) recommandée;
- (b) Nom de pharmacopée, s'il y a lieu;
- (c) Noms chimiques;
- (d) Code de compagnie ou de laboratoire;
- (e) Autres noms non protégés, p. ex., nom national, nom adopté aux États-Unis (USAN), nom approuvé britannique (NAB); et
- (f) Numéro de registre du *Chemical Abstracts Service* (CAS).

Les noms chimiques mentionnés doivent correspondre à ceux qui figurent dans la documentation scientifique et sur les étiquettes du produit. Le nom préféré doit être indiqué lorsqu'il en existe plusieurs.

Lorsqu'un groupe caractéristique chimique est constitué in-situ (p. ex., par réaction chimique), le groupe caractéristique de départ et le groupe chimique doivent être décrits.

6.3.1.2 Structure chimique

La formule structurale, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et la masse moléculaire relative doivent être fournies.

Ces renseignements doivent correspondre à ceux fournis à la section 6.3.1. Pour les substances pharmaceutiques sous forme de sels ou d'hydrates, la masse moléculaire de la base libre ou de forme anhydre doit aussi être fournie.

6.3.1.3 Propriétés physico-chimiques

Une liste des propriétés physico-chimiques et autres propriétés pertinentes de la substance pharmaceutique doit être fournie dans cette section.

Ces renseignements peuvent servir à établir les spécifications et les formes posologiques ou tests de libération et de stabilité des médicaments. Les propriétés physiques et chimiques de la substance pharmaceutique à décrire peuvent comprendre:

- la description physique
- les solubilités dans des solvants communs (p. ex., l'eau, les alcools, le chloroforme, l'acétone, etc.)
- le profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH (p. ex., pH 1 à 8, volume/dose-solubilité)
- le polymorphisme
- la distribution de la taille des particules
- les valeurs de pH et pKa
- les valeurs maximales d'absorption UV et l'absorptivité molaire
- le point de fusion
- l'indice de réfraction (pour un liquide)
- les propriétés hygroscopiques
- le coefficient de répartition
- la rotation optique

Cette liste n'est pas exhaustive, mais donne une indication du type de renseignements qui pourraient être inclus.

Certaines propriétés plus importantes devant être prises en compte pour toutes les substances pharmaceutiques sont traitées ci-dessus en plus grand détail.

6.3.1.3.1 Description physique

La description doit porter sur l'apparence, la couleur et l'état physique. Il y a lieu aussi d'indiquer si les formes solides sont cristallines ou amorphes. Un simple énoncé tel que « poudre » n'est pas acceptable.

6.3.1.3.2 Solubilités/Profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH

Les promoteurs doivent produire ici des données de solubilité dans divers solvants courants (p. ex., eau, alcools, chloroforme, acétone, etc.). Les solubilités pour l'étendue (intervalle de variation) des pH physiologiques (pH 1 à 8) dans plusieurs milieux tamponnés doivent aussi être fournies. Des expressions telles que « soluble partiellement » ou « très soluble » doivent être quantifiées ou précisées par renvoi à une référence documentaire publiée (p. ex., « selon la pharmacopée

USP »). Ces données doivent être générées par les promoteurs, si elles ne sont pas disponibles dans les références documentaires ou dans la partie divulguable des fiches maîtresses de médicaments.

Le volume dose/solubilité doit être fourni. Ce volume dose/solubilité est calculé sur la base de la concentration minimale de la drogue (en mg/ml), pour le dosage (ou force posologique) le plus grand et déterminé pour l'étendue (intervalle de variation) des pH physiologiques (pH 1 à 8) et à la température de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Les drogues de grande solubilité sont celles dont le volume dose/solubilité est inférieur ou égal à 250 ml. Par exemple, un composé A est disponible en doses de 100 mg, 200 mg et 400 mg et présente la plus basse solubilité à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, soit 1,0 mg/ml pour un pH de 7. Ce médicament est donc considéré comme une drogue de faible solubilité parce que son volume dose/solubilité est plus grand que 250 ml ($400 \text{ mg}/1,0 \text{ mg/ml} = 400 \text{ ml}$).

6.3.1.3.3 Polymorphisme

S'il existe des possibilités de polymorphisme, les résultats d'analyse de plusieurs lots de substance pharmaceutique, recristallisée à l'aide de plusieurs solvants, doivent être fournis pour déterminer si la substance pharmaceutique existe sous plus d'une forme cristalline. Les analyses doivent porter sur la caractérisation des lots utilisés dans les études cliniques et de biodisponibilité comparative, selon une méthode acceptable, p. ex., diffraction aux rayons-X (DRX), calorimétrie de balayage différentiel (CBD), spectroscopie infrarouge à transformations de Fourier (SITF). L'absence de possibilité de polymorphisme peut être confirmée par la description de résultats obtenus à la suite de recherches documentaires.

Si les résultats des études d'analyse des propriétés physiques et chimiques des diverses formes cristallines indiquent l'existence d'un polymorphe préféré, les critères doivent être inclus dans les spécifications de la substance pharmaceutique pour assurer l'équivalence polymorphe du produit commercial aux lots utilisés dans les études cliniques et de biodisponibilité comparative. En règle générale, les analyses de polymorphisme ne s'appliquent pas aux substances pharmaceutiques très solubles ou lorsqu'il n'y a pas de différence dans la solubilité des divers polymorphes. Une justification doit être fournie pour expliquer l'exclusion des contrôles de polymorphisme.

Les polymorphes comprennent aussi les produits obtenus par

solvation et hydratation (aussi connus sous le nom de pseudopolymorphes). Si la substance pharmaceutique est utilisée dans une forme solvatée, les renseignements suivants doivent être fournis :

(a) spécifications de la substance pharmaceutique libre de solvant, si le composé est un précurseur synthétique;

(b) spécifications de la substance pharmaceutique solvatée, incluant les limites appropriées du rapport en poids du couple substance pharmaceutique-solvant (avec données à l'appui des limites proposées); et

(c) description de la méthode utilisée pour préparer les solutions de solvation.

6.3.1.3.4 Distribution de la taille des particules

La distribution de la taille des particules des substances pharmaceutiques très peu solubles peut avoir un effet sur le comportement du produit pharmaceutique *in vitro* et *in vivo*. La taille des particules peut aussi déterminer l'uniformité du contenu des comprimés à faible dose (p. ex., 2 mg ou moins), la douceur souhaitée des préparations ophtalmiques et la stabilité des suspensions. Si la distribution de la taille des particules est importante (comme dans les cas ci-dessus), les promoteurs sont tenus de produire les résultats d'analyse de plusieurs lots de la substance pharmaceutique incluant la caractérisation des lots utilisés dans les études cliniques et/ou les études comparées de biodisponibilité. S'il y a lieu, les critères d'acceptation doivent aussi comprendre des contrôles de la distribution de la taille des particules pour assurer l'uniformité du matériau dans les lots utilisés au cours des études cliniques et de biodisponibilité comparative (p. ex., limites à d10, d50 et d90). Ces critères sont établis statistiquement sur la base de l'écart-type des résultats des tests conduits dans le cadre des analyses plus haut mentionnées. Les valeurs suivantes sont fournies à titre d'exemples de critères d'acceptation possible des limites de taille des particules:

- d10 Pas plus que 10 % du volume total inférieur à X μm
- d50 X μm - Y μm
- d90 Pas moins que 90 % du volume total inférieur à Z μm

D'autres contrôles de la taille des particules ou l'absence de contrôle peuvent être envisagés et acceptés, s'ils sont justifiés au plan

scientifique.

6.3.2 Méthode de fabrication

S'il est fait mention d'une FMM de type I pour certains renseignements protégés, il est nécessaire de mentionner le numéro de la FMM assigné par Santé Canada. Les renseignements extraits de la FMM doivent être récents (c.-à-d. qu'ils ne doivent pas dater de plus de deux ans) et il faut s'assurer que la dernière mise à jour de la FMM ait été reçue par Santé Canada. Les promoteurs doivent joindre aux présentations des copies des lettres autorisant l'accès aux renseignements. Si le titulaire d'une FMM emploie les services d'un agent autorisé, une lettre du titulaire de la FMM autorisant l'agent à agir en son nom, plutôt qu'une lettre venant de l'agent autorisé, doit aussi être jointe.

6.3.2.1 Fabricants

Le nom, l'adresse et les responsabilités de chaque fabricant, des entrepreneurs à contrat et de chaque site ou installation de production proposée pour la fabrication et l'essai de la substance pharmaceutique doivent être mentionnés.

Cette exigence s'applique aussi aux installations de fabrication, d'emballage, d'étiquetage, d'analyse, d'importation, d'entreposage et de distribution de la substance pharmaceutique. Il doit être aussi précisé si des compagnies ne sont chargées que de certaines étapes (p. ex., le mélangeage de la substance pharmaceutique). La liste des fabricants doit indiquer les sites de production ou de fabrication mêmes, et non pas les bureaux administratifs.

6.3.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles de procédé

Un organigramme des procédés synthétiques, en provenance de la partie divulgable de la FMM, doit être fourni et inclure:

- les formules moléculaires, les poids et les intervalles de variation (étendue) du rendement;
- les structures chimiques, reflétant les propriétés stéréochimiques, des produits d'amorce, produits intermédiaires, réactifs et de la substance pharmaceutique;
- la description des conditions d'exploitation et des solvants.

Une description des étapes, par ordre séquentiel, du procédé de fabrication doit être soumise. La description doit traiter, par exemple, des quantités de matières primaires (produits de départ), de solvants, de catalyseurs et de

réactifs pour le lot représentatif de fabrication commerciale; des étapes critiques, des contrôles de procédés, de l'équipement et des conditions d'exploitation (p. ex., température, pression, pH et temps). Des processus de rechange et les étapes de retraitement, s'il y a lieu, doivent être justifiés et décrits dans le même niveau de détails que pour le procédé primaire. Les données produites à l'appui de la justification doivent être fournies à la section 6.3.5.

Les renseignements sur le procédé de fabrication doivent s'appuyer sur l'utilisation de matières primaires (produits de départ) disponibles dans le commerce ou adéquatement caractérisées. Le procédé de fabrication des lots de la substance pharmaceutique utilisés dans les analyses cliniques et de biodisponibilité comparative doit être représentatif du procédé commercial (c.-à-d. les lots produits à l'échelle de laboratoire ne sont pas jugés satisfaisants).

Si la substance pharmaceutique est stérile, il doit être joint aussi une description complète et une validation de la méthode de stérilisation, ainsi que des contrôles utilisés pour maintenir la stérilité de la substance pharmaceutique durant l'entreposage et le transport.

En plus des renseignements ci-dessus, les promoteurs doivent fournir les données suivantes s'il s'agit d'une substance pharmaceutique produite par fermentation:

- (a) source et type de microorganismes utilisés;
- (b) composition du milieu;
- (c) précurseurs;
- (d) renseignements supplémentaires sur le contrôle des conditions des réactions (p. ex., temps, températures, taux d'aération, etc.); et
- (e) nom et composition des agents de préservation.

Pour les substances pharmaceutiques d'origine végétale, les promoteurs doivent joindre une description des espèces botaniques et de la partie des plantes utilisées, l'origine géographique et, s'il y a lieu, le moment de l'année où se fait la récolte. La nature des engrais chimiques, des pesticides, des fongicides, etc., doit être mentionnée s'ils sont utilisés durant la culture. Il peut être aussi nécessaire d'indiquer les limites de résidus de tels traitements dans les spécifications de la substance pharmaceutique. L'absence de métaux toxiques et de radioactivité peut devoir être confirmée.

6.3.2.3 Contrôle des matières

Les matières utilisées dans la fabrication d'une substance pharmaceutique (p. ex., matières primaires (produits de départ), solvants, réactifs, catalyseurs) doivent être énumérées, en indiquant à quelle étape du procédé chaque matière est utilisée. Des renseignements sur la qualité et le contrôle de ces matières doivent aussi être fournis.

Des exemplaires des documents de spécifications des matières utilisées, conformes aux normes qui s'appliquent à leur utilisation projetée, au cours des étapes de synthèse, de fermentation, d'extraction, de séparation et de purification doivent être joints dans cette section.

En général, les spécifications concernant les matières primaires (produits de départ) doivent comprendre des tests et des critères d'acceptation concernant les tests d'identité, de pureté et d'activité (force), s'il y a lieu. Une attention particulière doit être accordée aux impuretés isomériques potentielles dans les matières primaires (produits de départ), tels que les contaminants qui pourraient demeurer présents tout au long de la synthèse de la substance pharmaceutique.

Les substances pharmaceutiques d'origine animale doivent être exemptes d'agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST). Pour tout matériel d'origine animale employé dans la fabrication de la substance pharmaceutique, l'information doit être fournie conformément aux exigences les plus strictes qui sont établies dans les monographies officinales indiquées à l'annexe B de la *Loi* (p. ex., USP, Ph.Eur., BP) et aux exigences contenues dans le FIOA (formulaire pour les tissus d'origine animale de la DMV).

Parmi ces renseignements, il faut inclure une liste de tous les ingrédients médicinaux et de tous les ingrédients non médicinaux de source animale (y compris les excipients, les réactifs accessoires, les composants de milieux employés en culture ou en fermentation, les matières premières ou les produits de départ ou les réactifs utilisés en synthèse ou en biosynthèse, et les matériaux transformés qui ont servi à la formulation du produit pharmaceutique), leur origine et leur emploi dans le produit pharmaceutique, les spécifications, l'âge de l'animal, le pays d'origine, le profil géographique de l'animal ou du troupeau, le statut du pays d'origine à l'égard de l'ESB, la classification du matériel de source animale relativement à l'EST, les mesures prises pour réduire au minimum les prions de l'EST et la contamination croisée, les essais réalisés sur le troupeau, lorsqu'ils sont disponibles ou exigés par les règlements agricoles, la description des essais et les données d'innocuité virale. Au besoin, il faut remettre un certificat de

convenance relativement à l'EST ou une évaluation scientifique des risques ou d'autres documents pertinents (consulter le FIOA), afin que la DMV puisse confirmer que la substance pharmaceutique d'origine animale est exempte d'agents de l'ESB/EST. Cette information doit être jointe à la présentation de drogue.

6.3.2.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires isolés

Produits intermédiaires isolés:

Des renseignements sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés durant le procédé doivent être fournis. Des copies de l'énoncé des spécifications des intermédiaires isolés doivent répondre aux normes appropriées pour leur utilisation projetée. En règle générale, les spécifications des produits intermédiaires doivent comprendre des tests et des critères d'acceptation sur l'identité, la pureté et l'activité (force), s'il y a lieu. Une attention particulière doit être accordée aux impuretés isomériques possibles dans le produit primaire (de départ) et, notamment aux contaminants, qui peuvent demeurer présents tout au long de la synthèse de la substance pharmaceutique.

Étapes critiques:

Les renseignements sur les contrôles effectués aux étapes critiques mentionnées dans la section 6.3.2.2 (Description du procédé de fabrication et des contrôles de procédé) sont aussi exigés. Ces renseignements doivent décrire les tests effectués et les critères d'acceptation connexes ainsi que des justifications appropriées (y compris les données expérimentales).

6.3.2.5 Validation et/ou évaluation du procédé

Les études de validation et d'évaluation du procédé doivent porter sur toutes les substances pharmaceutiques produites selon un procédé aseptique ou qui fait appel à la stérilisation.

6.3.2.6 Développement du procédé de fabrication

On doit fournir une description et une analyse des modifications importantes faites au procédé et/ou au lieu de fabrication de la substance pharmaceutique utilisée lors de tests non cliniques, pilotes, cliniques, de stabilité, de biodisponibilité comparative, de lots de mise à l'échelle de production et, si possible, de lots à l'échelle de la production.

Des renvois peuvent être faits aux données sur la substance pharmaceutique

fournies dans la section 6.3.4.

6.3.3 Détermination et confirmation de la structure

Les promoteurs doivent fournir une confirmation de la structure basée sur des analyses des voies de synthèse et spectrale; une liste des études effectuées et une conclusion quant aux résultats des études (p. ex., si les résultats appuient la structure proposée); et des copies des spectrogrammes, indiquant les pics, accompagnés d'une interprétation des données.

6.3.3.1 Substances pharmaceutiques non chirales

Les études effectuées pour déterminer et confirmer la structure chimique de la substance pharmaceutique comprennent typiquement:

_____ Nouveaux produits chimiques:

- Analyse élémentaire
- Analyse infrarouge (IR)
- Analyse ultraviolette (UV)
- Résonance magnétique nucléaire (RMN)
- Spectrographie de masse (SM)
- Diffraction aux rayons X (DRX)

Médicaments existants (p. ex., médicaments génériques): On doit fournir des copies des spectrogrammes IR et UV de la substance pharmaceutique obtenus des fournisseurs proposés. Les spectrogrammes de la substance doivent être comparés à ceux obtenus lors de tests concomitants d'un étalon de référence approprié. Les promoteurs peuvent choisir une norme de référence primaire pertinente dans une pharmacopée visée à l'annexe B (p. ex., USP, Ph.Eur., BP, etc.) ou à partir d'un lot de substance pharmaceutique qui a été entièrement caractérisé (p. ex., IR, UV, RMN, SM, etc.). Voir la section 6.3.6 pour plus de détails sur les normes de référence.

Certains médicaments (p. ex., des antibiotiques, des enzymes et des peptides) suscitent des difficultés en ce qui a trait aux analyses de structure. Dans de tels cas, une plus grande importance doit être accordée à la purification et à la spécification de la substance pharmaceutique. Les caractéristiques physico-chimiques des composantes et de leurs quantités relatives doivent être mentionnées, si le produit pharmaceutique contient plus d'un composant.

6.3.3.2 Substances pharmaceutiques chirales

En plus des renseignements requis décrits à la section 6.3.3.1, lorsqu'une substance pharmaceutique est chirale, la présentation doit préciser si des

stéréo-isomères spécifiques ou un mélange de stéréo-isomères ont été utilisés dans les études non cliniques et cliniques, et contenir des renseignements quant aux stéréo-isomères de la substance pharmaceutique utilisée dans le produit final devant être commercialisé.

Une discussion doit aussi être fournie sur les isomères possibles qui peuvent résulter du procédé de fabrication, des étapes auxquelles ils ont été introduits et un résumé des résultats des études entreprises pour analyser les propriétés physiques, chimiques et biologiques de ces isomères. S'il existe un isomère préféré ou un mélange d'isomères préféré, la spécification de la substance pharmaceutique doit comporter un test visant à déterminer l'identité et la pureté des isomères.

Dans le cas des substances pharmaceutiques qui contiennent un atome chiral et au sujet desquelles aucun renseignement n'a été fourni sur la fabrication des matières premières (produits de départ) par lesquelles il a été introduit, il faut présenter les résultats des analyses CLHP chirales sur la pureté ou le rapport énantiomérique de la substance pharmaceutique.

Si, d'après la structure de la substance pharmaceutique, il n'existe aucune possibilité d'isomérisme, il suffit de joindre une déclaration en ce sens.

6.3.4 Impuretés

L'étude des impuretés peut être considérée comme l'un des aspects les plus importants de la partie sur la fabrication et le contrôle de qualité des présentations de drogue. Il est donc essentiel d'inclure dans cette section des renseignements sur les impuretés.

En plus des directives énoncées dans la présente section, plus d'informations concernant les impuretés peuvent être obtenues dans les directives GL10 (substances pharmaceutiques)^{14.1}, GL11 (produits pharmaceutiques)^{14.2} et GL18 (résidus de solvants) de la VICH adoptées par la DMV^{14.3}.

6.3.4.1 Impuretés potentielles

Le promoteur doit prévoir ici une discussion des impuretés potentielles qui risquent le plus d'être introduites au cours de la synthèse, de la purification et de l'entreposage de la substance pharmaceutique. Ces impuretés peuvent être liées à la drogue (p. ex., les matières premières (produits de départ), les sous-produits, les intermédiaires, les impuretés énantiomériques, les produits de dégradation) ou au procédé (p. ex., les solvants résiduels, les catalyseurs, les réactifs). Une description résumée de ces impuretés doit comprendre les noms, les structures, l'origine, etc. L'origine désigne la façon dont l'impureté

peut être introduite (p. ex. «Produit intermédiaire synthétique de l'étape 4 de la synthèse», «Sous-produit potentiel dû aux réarrangements à l'étape 6 de la synthèse», «Solvant résiduel potentiel à l'étape de la recristallisation»). Le promoteur doit indiquer si l'impureté est un métabolite de la substance pharmaceutique.

6.3.4.2 Impuretés détectées

Il faut fournir les résultats analytiques relatifs aux niveaux réels d'impuretés qui ont été décelés dans plusieurs lots de la substance pharmaceutique provenant de chaque source. Il faut inclure dans les lots ceux qui ont servi aux études cliniques, d'innocuité, de stabilité et de biodisponibilité comparative. Ces lots doivent être identifiés en fonction de leur usage respectif (par ex., lot X utilisé pour études cliniques, etc). Dans le cas des essais quantitatifs, il faut voir à fournir les résultats numériques réels plutôt que de rédiger de vagues énoncés comme « dans les limites » ou « est conforme ». Quand un grand nombre de lots ont été soumis à des essais, il est acceptable de résumer le nombre total de lots testés avec une un intervalle de variation (étendue) de résultats analytiques.

À cela s'ajoute une discussion des résultats présentés en insistant sur les profils d'impureté observés dans les lots analysés quant à l'inclusion ou à l'exclusion des impuretés et à l'établissement de critères d'acceptation dans les spécifications de la substance pharmaceutique. Le choix des impuretés à inclure dans ces spécifications et les critères d'acceptation doivent tenir compte des niveaux actuels d'impuretés signalés et être conformes aux directives GL10^{14.1} et GL18^{14.3} de la VICH.

Les résultats d'analyse du produit pharmaceutique peuvent être aussi présentés pour des lots comparatifs, p. ex., une étude comparative de pureté d'un produit pharmaceutique par rapport à un produit de référence canadien (voir la section 6.6).

6.3.4.3 Autres éléments à prendre en considération

Il est reconnu dans les pharmacopées que les substances pharmaceutiques peuvent être obtenues de diverses sources et procédés de fabrication de synthèse et il est par conséquent possible qu'elles contiennent des impuretés qui n'ont pas été décelées lors de l'élaboration des monographies. De plus, un changement de production ou de source aurait pu causer l'apparition d'impuretés mal contrôlées dans les substances pharmaceutiques décrites dans les monographies des pharmacopées.

Il en découle que chaque présentation de médicament est examinée

indépendamment pour tenir compte des impuretés éventuelles qui pourraient entrer dans la voie proposée de synthèse. Les limites de la VICH pour les impuretés non spécifiées (p. ex., Pas Plus Que (PPQ) 0,2 %) sont recommandées, plutôt que les limites générales d'impuretés non spécifiées que donnent les monographies des pharmacopées puisque ces dernières pourraient être beaucoup plus élevées que les limites de la VICH.

Selon la nature de la substance pharmaceutique et l'ampleur des étapes de la modification chimique, les principes du contrôle des impuretés peuvent être étendus aux substances pharmaceutiques semi-synthétiques. À titre d'exemple, une substance pharmaceutique, dont la molécule-précurseur est dérivée d'un processus de fermentation ou d'un produit naturel d'origine végétale ou animale et qui a subséquentement subi plusieurs réactions chimiques modificatrices, pourrait faire l'objet d'un tel contrôle, alors qu'un médicament dont l'étape chimique unique est la formation d'un sel provenant d'un produit de fermentation en serait en général exempté. Il est entendu qu'il existe une certaine latitude pour ces types de substances pharmaceutiques (p. ex., PPQ 0,5 % pour des impuretés non spécifiées peut être plus approprié qu'une limite de 0,2 %).

Si la méthode d'analyse de routine proposée (p. ex., méthode maison) ne décèle pas des impuretés spécifiées dans la monographie d'une pharmacopée, on devra justifier leur exclusion. Faute d'une telle justification, l'on devra démontrer que la méthode de routine proposée pourra déceler ces impuretés à un niveau de sensibilité acceptable (p. ex., 0,2%).

6.3.5 Contrôle de la substance pharmaceutique

6.3.5.1 Spécifications

Les promoteurs doivent inclure dans cette section une spécification de la substance pharmaceutique qui, au minimum, comporte des tests d'analyse de l'apparence, d'identité, d'activité (force) et de pureté.

Une spécification est une liste de tests, de références à des méthodes analytiques et à des critères d'acceptation appropriés qui sont des limites numériques, des intervalles de variation (étendue) de valeur ou d'autres critères des tests décrits. Elle établit les critères qu'une substance pharmaceutique doit satisfaire pour être acceptée aux fins de son utilisation projetée. La «conformité aux spécifications» signifie que la substance pharmaceutique, lorsqu'elle est testée selon les méthodes analytiques énumérées, satisfait les critères d'acceptation mentionnés. Une spécification est une norme de qualité critique proposée et justifiée par le fabricant, et qui constitue l'une des conditions de l'autorisation que les organismes de

réglementation doivent approuver.

La spécification doit décrire les tests, les types de méthode utilisés, les sources et les numéros de code, de version et de date. L'énoncé des critères d'acceptation doit aussi être fourni. Le type de méthode indique la procédure analytique utilisée, par exemple visuelle, IR, UV, chromatographie liquide à haute performance (CLHP), diffraction au laser, etc. La source a trait à l'origine de la procédure analytique, par exemple USP, Ph.Eur., BP, maison, etc., et à la mention du numéro de code, de version et de date à des fins de contrôle de la version.

Une copie de l'énoncé de spécification de la substance pharmaceutique élaborée par la compagnie chargée des tests de libération doit être fournie, datée et signée par la personne en charge du service de contrôle de la qualité. Le numéro de référence de la spécification, la version et la date doivent être mentionnés aux fins du contrôle de la version. La norme déclarée par le promoteur doit être une norme de pharmacopée de l'annexe B (p. ex., USP, Ph. Eur., BP, etc.), la norme du fabricant (norme maison), la norme prescrite (p. ex., par les normes canadiennes des drogues, Titre C.06 du Règlement sur les aliments et drogues) ou une norme connue.

Même s'il existe une monographie visée par l'annexe B, le promoteur peut choisir d'utiliser une norme de fabricant, qui indique que la matière peut différer à certains égards de la norme officinale. Toutefois, selon l'article C.01.011 du Règlement sur les aliments et drogues, personne ne peut utiliser une norme de fabricant pour une drogue qui présente (a) un degré moindre de pureté que le degré le plus élevé et (b) une plus grande variance de l'activité (force) que la variation d'activité (force) la plus petite, spécifiée pour cette drogue dans toute publication visée par l'annexe B de la Loi. Par conséquent, si une norme de fabricant est utilisée, les contrôles de pureté (p. ex., limites d'impuretés spécifiées) et de l'activité (force) doivent être aussi serrés que les plus rigoureux mentionnés dans les monographies des pharmacopées de l'annexe B. En outre, il faut prouver l'équivalence aux méthodes officinales des méthodes internes (dites «maison») employées dans les tests.

Si la présentation porte sur une drogue non officielle (p. ex., s'il n'existe pas de norme prescrite ou officinale visée par l'annexe B), une norme connue est utilisée et aucune mention de norme ne doit figurer sur l'étiquette de la drogue en question.

Dans le cas d'une substance pharmaceutique utilisée pour une préparation parentérale, il faut indiquer la limite pour ce qui est des endotoxines bactériennes.

On trouvera d'autres conseils sur les normes dans la publication *Guide de l'étiquetage des médicaments vétérinaires*^{14,4}, de Santé Canada.

6.3.5.2 Procédures analytiques

Les procédures analytiques utilisées pour l'essai de la substance pharmaceutique doivent être décrites sous cette section.

Des copies de l'énoncé des procédures analytiques utilisées durant le développement de la drogue (si elles sont utilisées pour appuyer les résultats des tests dans la présentation), ainsi que de celles qui sont proposées pour les tests de routine doivent être fournies. À moins qu'elles n'aient été modifiées, il n'est pas nécessaire de joindre à la présentation des copies de l'énoncé des procédures analytiques officinales visées par l'annexe B.

Bien que la CLHP soit considérée comme la méthode préférée de détermination des impuretés dans les médicaments, d'autres méthodes chromatographiques, comme la CG et la CCM peuvent être utilisées, au besoin. Pour les méthodes de détermination des impuretés, il est nécessaire d'établir des normes de référence pour chaque impureté décelée, surtout si elle est reconnue pour être toxique, et d'en quantifier la concentration par rapport aux normes de référence établies. Il est jugé acceptable d'utiliser la substance pharmaceutique comme norme externe afin d'estimer les niveaux d'impureté, à condition que les facteurs de réponse de ces impuretés soient suffisamment proches de ceux de la substance pharmaceutique. Si les facteurs de réponse ne sont pas proches (p. ex., quand le facteur de réponse est inférieur à 80 %), il peut quand même être acceptable d'utiliser la substance pharmaceutique, à condition d'appliquer un facteur de correction ou à moins que les impuretés ne soient, en fait, surestimées. Les impuretés non spécifiées doivent être quantifiées à l'aide d'une solution de la substance pharmaceutique servant de norme de référence à la concentration correspondant à la limite établie pour chaque impureté non spécifiée (p. ex., 0,1 %).

Les tests de pertinence de système (TPS) font partie intégrante des procédures analytiques chromatographiques. Au minimum, des méthodes CLHP et CCM doivent comprendre un TPS pour déterminer la répétabilité. On s'attend que d'autres TPS soient menés, par exemple pour la détermination du facteur d'étalement, de la résolution, du nombre de plaques théoriques, qui conviennent à la méthode utilisée. Le test de répétabilité doit comporter au moins cinq injections de contrôle.

Pour les méthodes CCM, les TPS doivent confirmer la sensibilité et la capacité de séparation du système (p. ex., en appliquant une tache

correspondant à la substance pharmaceutique dopée à une concentration correspondante à la limite des impuretés non spécifiées).

Pour plus d'information, consulter une pharmacopée mentionnée à l'annexe B (p. ex., *USP General Chapters <621> Chromatography*).

6.3.5.3 Validation des procédures analytiques

La validation d'une méthode analytique est le processus qui établit, par le truchement d'études en laboratoire, que les paramètres de test de la méthode respecte les exigences relatives aux applications analytiques prévues. Parmi les paramètres de test qui doivent généralement être pris en compte lors de la validation, on trouve l'exactitude, la précision, la spécificité, la limite de détection, la limite de quantification, la linéarité, l'étendue (intervalle de variation) et la robustesse. Cependant, les paramètres de test à établir pour une méthode donnée dépendent de la nature et du but prévu de la procédure analytique en cours d'évaluation.

Quand une méthode officinale est adoptée, il peut être nécessaire de vérifier la pertinence du système, compte tenu de l'utilisation prévue. Cependant, il faut envisager la réalisation d'une revalidation lorsqu'une méthode officinale est appliquée à une substance pharmaceutique obtenue d'une source différente, fabriquée par un processus synthétique distinct ou possédant des profils d'impureté différents ou lorsque des changements ont été apportés à la procédure analytique. Si le recours à une norme officinale visée par l'annexe B est déclaré et qu'une méthode maison est employée au lieu de la méthode officinale (p. ex., pour la détermination de l'activité ou des impuretés spécifiées), il faut démontrer l'équivalence des méthodes maison et officinale. Cela se fait habituellement en effectuant des analyses dédoublées sur un échantillon traité selon les deux méthodes et en fournissant les résultats de ces analyses.

Il faut remettre des exemplaires des rapports de validation des procédures analytiques proposées pour la réalisation des tests de libération systématique et de durée de conservation du produit pharmaceutique, ainsi que des exemplaires de ceux utilisés pour obtenir des résultats de tests effectués sur les lots cliniques et de stabilité du produit pharmaceutique. Ces rapports doivent comporter une description détaillée du protocole de validation employé, les données analytiques de chaque paramètre de test examiné et une analyse des résultats, y compris une justification du choix des paramètres de test utilisés.

Pour obtenir des conseils supplémentaires sur la validation des procédures analytiques, veuillez consulter les directives GL1^{14.5} et GL2^{14.6} de la VICH

adoptées par la DMV, ainsi que le chapitre général <1225> de l'USP, intitulé «*Validation of Compendial Methods*».

6.3.5.4 Analyses de lots

Les descriptions et les résultats des analyses de lots qui servent à établir les spécifications et à évaluer l'homogénéité de la fabrication doivent être fournis.

Les descriptions doivent inclure:

- le numéro de lot
- la taille du lot
- la date et le lieu de production
- le type d'étude utilisé (non clinique, clinique, comparative, de stabilité, etc.)

Les résultats d'analyse obtenus par la compagnie chargée des tests de libération doivent être fournis pour deux lots au moins de chaque lieu proposé de fabrication de la substance pharmaceutique. Les résultats des tests doivent inclure les lots utilisés dans les études non cliniques, cliniques et de biodisponibilité comparative. Des copies des certificats d'analyse de ces lots doivent être jointes à la présentation et la compagnie chargée de fournir les résultats des tests doit être identifiée.

La discussion des résultats doit porter sur les observations relevées au cours des divers tests au lieu de formuler des commentaires tels que «Tous les tests satisfont aux spécifications». Cette discussion doit englober toute l'étendue (intervalle de variation) des résultats analytiques obtenus et toutes les tendances observées. En ce qui a trait aux tests quantitatifs (p. ex., tests d'impureté spécifique ou totale et tests d'activité ou puissance), il est nécessaire de s'assurer que les résultats numériques réels soient fournis, plutôt que de vagues énoncés tels que «à l'intérieur des limites» ou «conformes». Une discussion et une justification doivent être fournies pour toute analyse incomplète (p. ex., résultats non testés selon la spécification proposée).

6.3.5.5 Justification de la spécification

Des justifications de la spécification de la substance pharmaceutique doivent être fournies. Cela comprend une discussion de l'inclusion de certains tests, de l'évolution des tests, des procédures analytiques et des critères d'acceptation, des écarts par rapport aux normes officinales, etc. La discussion doit aussi traiter des méthodes visées à l'annexe B qui ont été

modifiées ou remplacées. Il n'est pas nécessaire de répéter ici la justification de certains tests, procédures analytiques et critères d'acceptation fournie dans d'autres sections de la présentation (p. ex., impuretés, taille des particules). Des renvois appropriés aux sections concernées suffisent.

6.3.6 Normes de référence

Il faut fournir des renseignements sur la ou les normes de référence primaires et secondaires utilisées dans les tests menés sur la substance pharmaceutique en vue de produire les résultats analytiques inclus dans la présentation. Cependant, on doit employer, si elle est disponible, la norme de référence officinale comme norme de référence primaire, afin de pouvoir l'invoquer. Pour toutes les normes de référence, il faut communiquer les renseignements suivants:

- Source
- Numéro de lot
- Date de fabrication
- Copies du certificat d'analyse

6.3.6.1 Normes de référence primaire

Une norme de référence primaire est une matière qui s'est révélée authentique et de pureté élevée à la suite d'un très grand nombre de tests analytiques (p. ex., analyses élémentaires, IR, UV, RMN, SM, CSD, CLHP etc.). Elle peut être tirée des sources suivantes :

(1) Source officielle telle que celles reconnues dans l'annexe B. Dans ce cas, il est suffisant de soumettre les renseignements visés à la section 6.3.6.

(2) Un lot ou une série de lot existant de la substance pharmaceutique de haute pureté produite selon le procédé de fabrication commercial de la préparation en question. Dans ce cas, un ensemble complet de données analytiques établissant la structure de la substance pharmaceutique et le degré élevé de pureté doit être fourni en plus des renseignements visés au paragraphe (1) ci-dessus.

(3) La purification additionnelle d'une partie d'un lot, d'un lot ou d'une série de lots d'une substance en production. Dans ce cas, une description des étapes supplémentaires de purification doit être jointe à la présentation, en plus des renseignements visés au paragraphe (2) ci-dessus.

(4) Une synthèse indépendante. Dans ce cas, la description du processus utilisé en y incluant toutes les étapes supplémentaires de purification doit être fournie en plus des renseignements visés au paragraphe (3) ci-dessus.

6.3.6.2 Normes de référence secondaire

Une norme de référence secondaire est une substance utilisée comme norme de référence des analyses de laboratoire de routine et pour lesquelles la qualité et la pureté sont établies par comparaison à une norme de référence primaire.

Pour une norme de référence secondaire, il faut, en plus des renseignements visés à la section 6.3.6, produire les résultats d'une validation appropriée par rapport à une norme de référence primaire appropriée, y compris des copies lisibles des spectrogrammes IR et UV des normes de référence secondaire et primaire obtenus en parallèle. Si le procédé proposé de fabrication utilisé pour produire une norme de référence secondaire diffère du procédé de fabrication commercial de la substance pharmaceutique, les promoteurs doivent joindre une brève description du procédé de fabrication de la norme de référence secondaire et mettre en évidence les différences entre les deux procédés.

6.3.7 Emballage

Une description du système contenant-fermeture doit être fournie, ainsi que l'identification des matériaux de construction de chaque composante d'emballage primaire (c.-à-d. ceux qui entrent en contact direct avec la substance pharmaceutique) et leurs spécifications. Ces spécifications doivent comprendre une description et une identification (ainsi que les dimensions critiques avec dessins, au besoin). Les méthodes hors pharmacopée (avec validation) doivent être incluses, le cas échéant. Une brève description doit aussi être jointe pour les composantes d'emballage secondaires non fonctionnels (c.-à-d. ceux qui ne fournissent pas de protection additionnelle). Pour toutes les composantes d'emballage secondaires fonctionnels, on doit également joindre des renseignements additionnels.

La pertinence doit être discutée en ce qui a trait au choix des matériaux, de la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la substance pharmaceutique, ainsi que la sorption avec le contenant, la lixiviation et la sécurité des matériaux de construction, au besoin.

6.3.8 Stabilité

L'objectif des tests de stabilité est de fournir la preuve de la variation ou non de la qualité d'une substance pharmaceutique dans le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la lumière, et d'appuyer les recommandations tant qu'aux conditions d'entreposage, aux périodes de contre-essai et à la durée de conservation (au besoin).

Les types d'études menées (stress, long terme, accélérée, etc.), les protocoles utilisés et les résultats de ces études doivent être fournis dans la présentation.

En plus des directives de la présente section, les promoteurs trouveront d'autres informations en ce qui a trait à la stabilité dans les directives GL3^{14.7}, GL4^{14.8}, GL5^{14.9} et GL8^{14.10} de la VICH adoptées par la DMV.

6.3.8.1 Études de dégradation forcée (stress)

Les tests sous contrainte aident à déterminer la stabilité intrinsèque des molécules en définissant les chemins possibles de dégradation. Ils permettent ainsi d'identifier les produits éventuels de dégradation et de valider les données de stabilité de l'activité (force) obtenues à l'aide des procédures analytiques utilisées

Le choix des tests de dégradation forcée dépend de la substance pharmaceutique et du type de forme posologique analysés. Les données générées peuvent aussi faciliter le développement pharmaceutique et le choix de matériaux d'emballage appropriés. Ces tests doivent être menés sur au moins un lot de la substance pharmaceutique et inclure les effets de diverses conditions telles que:

- chaleur élevée
- humidité élevée
- lumière ultraviolette
- hydrolyse acide-base
- oxydation

Il faut fournir des précisions sur les conditions de traitement (p. ex., les concentrations des solutions préparées, les températures et durées d'entreposage) et présenter les résultats des tests numériques réels dans un format approprié, comme des tableaux, des graphiques ou des textes narratifs.

6.3.8.2 Études accélérées et à long terme

Les résultats des études de stabilité dans des conditions contrôlées conformément au tableau suivant sont fournis dans cette section.

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale couverte par les données au moment de la présentation
Long terme	25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR	12 mois
Accéléré	40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 % HR	6 mois

Lorsque les spécifications ne sont pas respectées à tout moment lors de la conduite des tests dans les conditions d'entreposage accélérées, des tests supplémentaires dans des conditions d'entreposage intermédiaires (30 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR) sur une période de 6 mois doivent être effectués et évalués par rapport aux critères de changement significatif.

D'autres conditions d'étude peuvent être exigées pour les substances pharmaceutiques devant être entreposées dans un réfrigérateur ou dans un congélateur. Les substances pharmaceutiques devant être entreposées à des températures inférieures à -20°C doivent être traitées au cas par cas.

Pour les médicaments existants, il est nécessaire de fournir les renseignements disponibles sur la stabilité de la substance pharmaceutique dans des conditions accélérées et de long terme, ainsi que des renseignements du domaine public ou obtenus de titulaires de FMM. La source des renseignements doit être identifiée. Dans certains cas, les renseignements disponibles dans le domaine public peuvent suffire pour établir une période appropriée de contre-essai, p. ex., lorsqu'une preuve substantielle existe et établit que la substance pharmaceutique est d'une stabilité intrinsèque. Dans tous les autres cas, les promoteurs doivent fournir tous les renseignements pertinents disponibles sur la stabilité de la préparation.

Les renseignements provenant d'études de stabilité doivent comprendre:

- la date de fabrication des lots étudiés
- le numéro de lot ou de série et la taille des lots
- la description du système contenant-fermeture
- les conditions d'entreposage
- les intervalles des tests effectués
- les tests menés sur les limites d'acceptation
- la description détaillée des procédures analytiques utilisées pour produire les

données et les données de validation de ces procédures.

Les résultats réels (c.-à-d. les données brutes) doivent être présentés dans un format approprié, par exemple sous la forme de tableaux, de graphiques ou de textes narratifs. Pour les tests quantitatifs (p. ex., tests de produits de dégradation par matière et totaux et tests d'activité), les promoteurs doivent s'assurer que les résultats numériques réels sont fournis au lieu que de vagues énoncés tels que «à l'intérieur des limites» ou «conformes». De plus, les résultats des tests quantitatifs ne doivent pas comporter de commentaires tels que «moins que X», à moins que «X» représente la limite validée de dosage (LVD) de la méthode de test utilisée pour produire les résultats. Une discussion et une justification doivent être fournies pour toute analyse incomplète (p. ex., les résultats n'ont pas été testés selon la spécification ou la fréquence proposée).

La discussion des résultats doit porter sur les observations effectuées lors des divers tests et ne pas comprendre de commentaires tels que «Tous les tests répondent aux spécifications». Cela comprend tous les intervalles de variation (étendue) des résultats analytiques ainsi que les tendances observées.

6.3.8.3 Conditions d'entreposage proposées et périodes de contre-essai

Les conditions d'entreposage proposées et les périodes de contre-essai (ou la durée de conservation, au besoin) de la substance pharmaceutique ici fournies doivent être conformes aux données sur la stabilité à long terme produites à l'appui de la présentation. Selon les résultats de l'évaluation de la stabilité, les précautions d'entreposage doivent être incluses, s'il y a lieu (p. ex., «Ne pas exposer à la lumière», «Conserver dans un endroit sec»).

Dans les cas où on peut le justifier, il peut être acceptable de fournir une extrapolation restreinte des données en temps réel de conditions d'entreposage à long terme en-dehors de la limite observée en vue d'allonger la période de contre-essai.

Pour les substances pharmaceutiques labiles (p. ex., certains antibiotiques), la durée de conservation peut être établie au lieu d'une date de contre-essai.

6.4. Produit pharmaceutique

Certains des renseignements à soumettre dans la présentation portent sur les matériaux d'emballage et certains excipients (p. ex., colorants, saveurs et autres additifs), qui peuvent être utilisés dans la fabrication du produit pharmaceutique, peuvent ne pas être accessibles au promoteur parce qu'ils sont protégés par le secret industriel (p. ex., composition quantitative de matériaux d'emballage, formulation quantitative de colorants ou saveurs). Dans ce cas,

le promoteur peut faire référence à une Fiche maîtresse de médicament (FMM) de type II (matériaux d'emballage) ou de type III (colorants, saveurs et autres additifs), qui peut être présentée directement à Santé Canada par le titulaire du type II ou III de la FMM. Cette FMM sera traitée dans les règles les plus strictes de confidentialité et servira à appuyer la présentation de drogue uniquement au reçu d'une autorisation écrite du titulaire de la FMM (c.-à-d. par une lettre autorisant l'accès aux renseignements).

Les promoteurs doivent prendre note de ce qui suit au sujet des FMM:

- Quand une FMM est déposée pour la première auprès de Santé Canada à l'appui d'une présentation de drogue vétérinaire, elle doit l'être auprès de la DMV.
- Il est jugé acceptable de faire renvoi à une FMM qui a été déposée auprès de la DPT à l'appui d'un médicament à usage humain.
- Le renvoi à la partie divulgable d'une FMM de type I n'annule pas l'obligation de fournir les renseignements sur la substance pharmaceutique, comme le stipule la section 6.3 de la présente ligne directrice.
- Les renseignements non protégés par le secret industriel que contient la partie divulgable d'une FMM de type I doivent être inclus dans la présentation de drogue. Il incombe au promoteur de les obtenir du titulaire de la FMM de la substance pharmaceutique.
- Quels que soient les renseignements inclus dans une FMM de type I, il incombe au promoteur de voir à ce que les installations de fabrication du produit pharmaceutique fournissent des spécifications acceptables et des méthodes d'analyse adéquatement validées au sujet de la substance pharmaceutique ainsi que les résultats des analyses de lot.
- Le renvoi à une FMM déposée auprès d'un organisme de réglementation étranger n'est pas acceptable.

Les renseignements commerciaux de nature exclusive que renferme la partie non divulgable de la FMM sont examinés dans le contexte d'une présentation de drogue. On ne communiquera directement avec les titulaires de FMM que si l'on décèle des anomalies dans la partie non divulgable de la Fiche. On informera alors le promoteur de l'expédition d'une lettre au titulaire de la FMM pour lui signaler les anomalies, mais on ne lui fera pas part des commentaires précis qui s'y trouvent. On envoie au promoteur les commentaires relatifs aux anomalies observées dans toute autre partie des renseignements sur la substance pharmaceutique que contient la présentation.

Pour plus d'information sur les exigences relatives aux Fiches maîtresses de médicaments, consulter les directives sur les Fiches maîtresses de produit (qui seront sous peu nommées

Fiches maîtresses de médicament) de Santé Canada.

6.4.1 Description du produit pharmaceutique

Une description détaillée du produit pharmaceutique doit être fournie. Les renseignements doivent porter sur le produit pharmaceutique fini à commercialiser au Canada et comprendre ce qui suit:

- Une description physique détaillée, une description des forces (concentrations) et du mécanisme de libération ainsi que de toutes autres caractéristiques distinctes, p. ex., ‘Le produit pharmaceutique proposé est disponible sous la forme de comprimés de forme ovale, arrondie, à libération immédiate, recouverts d’un film aqueux et sous trois concentrations (5 mg, 10 mg et 20 mg). Les comprimés des deux dernières concentrations portent un trait de coupe verticale pour faciliter la coupe des comprimés.’
- Une description de chaque type de système contenant-fermeture utilisé pour le produit pharmaceutique. Cette description doit être brève, tous les détails supplémentaires devant être formulés à la section 6.4.5. Par exemple, ‘Le produit est disponible en bouteilles de polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 ml avec bouchons de polypropylène et en emballage coque de feuilles d’aluminium et de PCV.’
- Les conditions d’entreposage proposées et la période de péremption:

Au besoin, les descriptions suivantes doivent aussi être jointes:

(a) Description des diluants de reconstitution.

Pour les produits pharmaceutiques fournis avec un diluant de reconstitution disponible dans le commerce au Canada ou qui ont été examinés et approuvés dans une autre présentation de drogue, une référence croisée doit être fournie en indiquant le numéro de présentation, le numéro de dossier et le DIN.

Pour les produits pharmaceutiques fournis avec des diluants de reconstitution non disponibles dans le commerce au Canada ou des diluants qui n’ont pas été examinés et approuvés dans une autre présentation de drogue, des renseignements chimiques et sur la fabrication du diluant doivent être fournis dans une section distincte de la présentation, au besoin.

(b) Description de chaque type de système contenant-fermeture utilisé pour le diluant de reconstitution.

Cette description doit être brève, les détails supplémentaires étant fournis à la section

2.7, par exemple: ‘Le produit est disponible en bouteilles polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 ml avec bouchons de polypropylène et en emballage cloque de feuilles d’aluminium de PCV.’

(c) Description de dispositifs doseurs.

Si le produit est administré à l’aide d’un dispositif doseur tel qu’une cuillère, seringue, compte-gouttes, etc., une brève description du dispositif doit être fourni, les détails supplémentaires étant formulés à la section 6.4.5.

6.4.2 Développement pharmaceutique

Cette section doit contenir des renseignements résumant les études de développement menées pour établir que la forme posologique, la formule de préparation, le procédé de fabrication, le système contenant-fermeture, les caractéristiques microbiologiques et les instructions d’usage sont appropriées aux fins spécifiées dans la présentation.

Le résumé doit, typiquement, traiter des questions suivantes:

- Compatibilité du produit pharmaceutique avec les excipients.
- Caractéristiques physico-chimiques de la substance pharmaceutique pouvant influencer sur l’efficacité du produit (p. ex., teneur en eau, solubilité, distribution de la taille des particules, forme polymorphe ou à l’état solide).
- Caractéristiques physico-chimiques du produit pharmaceutique en rapport avec son activité (performance), telles que le pH, la force ionique, la dissolution, la redispersion, la reconstitution, la distribution de la taille des particules, l’agrégation, le polymorphisme, les propriétés rhéologiques, l’activité ou force biologique et(ou) l’activité immunologique.
- Pour les associations (ou combinaisons) de produits, la compatibilité des substances pharmaceutiques entre elles doit être discutée.

6.4.3 Méthode de fabrication

6.4.3.1 Fabricants

Le nom et l’adresse de tous les sites ou installations (incluant les sites utilisés à contrat) qui participent à la production du produit pharmaceutique doivent être fournis. Cela comprend les installations où s’effectuent les activités suivantes:

(a) fabrication;

- (b) emballage;
- (c) étiquetage;
- (d) test;
- (e) importation;
- (f) entreposage; et
- (g) distribution du produit pharmaceutique.

Les promoteurs doivent aussi indiquer si des compagnies sont chargées uniquement d'étapes spécifiques (p. ex., fabrication d'un produit intermédiaire). La liste des fabricants doit préciser le lieu actuel où les activités susmentionnées ont lieu, plutôt que les bureaux administratifs.

6.4.3.2 Formules

6.4.3.2.1 Formule quantitative

Les promoteurs doivent fournir:

la liste de toutes les composantes du produit pharmaceutique, leur quantité par dose (p. ex., mg par comprimé, mg par ml) et en pourcentage, ainsi que la mention du poids total ou de mesure de la dose unitaire.

La fonction de chaque composante (p. ex., actif, diluant/excipient, liant, désintégrant, lubrifiant, agent de glissement, solvant de granulation, agent d'enrobage, agent de conservation antimicrobien, etc.), ainsi qu'une mention de la norme de qualité (de pharmacopée ou de fabricant).

Les composantes doivent être déclarées sous leur nom propre, nom commun ou nom de pharmacopée et, au besoin, en mentionnant leurs qualités (p. ex., cellulose NF microcristalline (PH 102)). Les substituts d'excipients ne sont généralement pas acceptés. Les intervalles de variation (étendue) de valeurs pour les excipients ne sont normalement pas acceptés, à moins qu'elles ne soient appuyées par des données de validation de procédés appropriées. Les intervalles de variation (étendues) de valeurs qui s'appliquent aux ingrédients actifs ne sont pas acceptés non plus.

La composition qualitative doit être décrite pour tous les composantes ou mélanges de marque déposée (p. ex., enveloppes de capsules, mélanges de colorants, saveurs, etc.). Ces renseignements sont utilisés à des fins d'étiquetage du produit. La composition quantitative réelle doit aussi être fournie, soit dans la présentation ou soit en faisant mention d'une Fiche maîtresse de médicament de type III ou IV.

6.4.3.2.2 Formule de lot

La formule de lot doit exprimer la quantité de chaque composante par lot, y compris une mention du poids total ou de la mesure du lot. Cela comprend toutes les composantes utilisées dans le procédé de fabrication, quelle que soit la forme qu'elles prennent dans le produit pharmaceutique final (p. ex., solvants, azote, silicone pour bouchons, etc.). Si la préparation du produit pharmaceutique contient un groupe caractéristique actif, la composition de l'ingrédient actif doit alors être clairement indiquée (p. ex., «base d'ingrédient actif d'un milligramme = 1,075 mg de chlorhydrate de l'ingrédient actif»).

Tout surtitrage doit être justifié et appuyé par des données analytiques. Les surtitrages dans le seul but de prolonger la date de péremption du produit pharmaceutique ne sont pas autorisés. Il est obligatoire de déclarer les surtitrages, p. ex., «Contient un surtitrage de 5 kg du produit pharmaceutique pour compenser les pertes à la fabrication».

6.4.3.3 Procédés de fabrication

6.4.3.3.1 Description

Un organigramme du procédé de fabrication doit être présenté ici. Il doit décrire les étapes du procédé et indiquer quand les matières entrent dans le procédé. Les étapes critiques et les points où se font les contrôles de procédé, les tests intermédiaires et les contrôles du procédé final doivent aussi être identifiés.

Un sommaire descriptif du procédé de fabrication (incluant l'emballage et l'étiquetage) décrivant la séquence des étapes suivies doit être fourni pour chaque force (concentration) proposée et taille de lot commercial projetée. Ce sommaire doit indiquer:

- les quantités d'ingrédients dispensées;
- l'identification de tout l'équipement par type et capacité de fonctionnement;
- les paramètres de procédé (p. ex., temps et vitesse de mélange, taille du tamis de broyage, l'étendue (intervalles de variation) des températures de traitement, vitesse de la machine à comprimés, etc.);
- la liste des tests menés en cours de fabrication et de leurs limites
- les précautions nécessaires pour assurer la qualité du produit, au besoin (p. ex., contrôle de l'éclairage, de la température et

de l'humidité, temps de retenue maximum, etc.).

Des exemples, sans s'y limiter, de contrôles effectués en cours de fabrication pourraient être les suivants:

- (i) granulations: humidité, homogénéité du mélange, densités en vrac et après tassement, distribution de la taille des particules;
- (ii) produits solides à administration orale: poids moyen, variation de poids, dureté, épaisseur, friabilité, désintégration, gain de poids durant l'enrobage;
- (iii) semi-solides: viscosité, homogénéité, pH;
- (iv) liquides: pH, densité, limpidité des solutions;
- (v) solutions injectables: apparence, limpidité, volume et poids de remplissage, pH, essais d'intégrité des filtres, matière particulaire;
- (vi) drogues implantables: poids moyen, variation de poids, dureté, épaisseur, friabilité, désintégration, gain de poids durant l'enrobage;

6.4.3.3.2 Documents-types de production

Des copies du document-type de production doivent être fournies pour chaque force (titre) proposée, taille de lot commercial et lieu de fabrication.

Les renseignements contenus dans ces documents-types doivent porter, sans s'y limiter, sur les éléments suivants:

- sections sur la dispensation, le traitement et l'emballage avec suffisamment de renseignements sur les matériaux et de détails opérationnels;
- calculs pertinents (p. ex., si le montant du produit pharmaceutique est ajusté sur la base des résultats des contrôles de force ou sur une base anhydre, etc.);

- identification de tout l'équipement par type et capacité de fonctionnement;
- paramètres de procédé de fabrication (p. ex., temps et vitesse de mélange, taille du tamis de broyage, étendue (intervalles de variation) des températures de traitement, vitesse de la machine à comprimés, etc.);
- tests en cours de fabrication (p. ex., apparence, pH, force (ou puissance), homogénéité du mélange, viscosité, distribution de la taille des particules, pertes reliées à la dessiccation, variation de poids, dureté, temps de désintégration, gain de poids durant l'enrobage, test d'étanchéité, remplissage minimum, limpidité);
- plan d'échantillonnage en ce qui a trait aux:
 - (i) étapes où se fait l'échantillonnage (p. ex., séchage, lubrification, compression);
 - (ii) nombre d'échantillons à tester (p. ex., prélèvement de mélange à l'aide d'un échantillonneur à différents endroits du mélangeur);
 - (iii) fréquence de test (p. ex., mesure de la variation de poids toutes les "x" minutes durant la compression ou le remplissage des gélules);
- précautions nécessaires pour assurer la qualité du produit (p. ex., contrôle de température et d'humidité, temps de retenue maximum);
- rendement théorique et réel.

Il est reconnu que les documents-types de production peuvent ne pas contenir certains des renseignements ci-dessus, parce qu'il est possible de faire référence à des procédures opératoires normalisées (PON). Dans ce cas, les PON pertinentes doivent être décrites dans les documents-types production.

6.4.3.3.3 Documents-types de production

Des copies des documents-types de production (y compris les certificats d'analyse de toutes les matières premières utilisées) doivent

être fournies pour les lots servant aux études cliniques de base (clés), aux études cliniques et/ou aux études de biodisponibilité comparative. Toutes les notes inscrites par les fabricants dans les documents-types de production doivent être lisibles.

Un minimum de deux lots pour chaque concentration doit être fabriqué (ce qui peut comprendre les lots utilisés dans les études cliniques de base ou dans les études de biodisponibilité comparative). Des méthodes des extrêmes et de la matrice pour la détermination des concentrations (titres) proportionnelles peuvent être utilisées, si elles sont justifiées au plan scientifique. Ces lots doivent être fabriqués selon une procédure entièrement représentative ou identique à celle qui sera utilisée pour le lot à l'échelle de la production, c.-à-d. un minimum de 10 % de l'échelle de production totale.

6.4.3.4 Validation des procédés

En plus des directives de la présente section, on peut obtenir d'autres renseignements sur la validation des procédés de produits pharmaceutiques stériles et non stériles dans le document de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments qui s'intitule *Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques*^{14.11}. Aux fins du respect des exigences énoncées dans les sections 6.4.3.4.1 et 6.4.3.4.2 ci-dessous, on entend par « validation des procédés » la validation de phase II qui est décrite dans les Directives susmentionnées.

Pour plus de renseignements sur la validation de procédés de stérilisation précis, veuillez consulter les documents suivants de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (site Web : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/index_f.html):

- «Validation des procédés: Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques»
- «Validation des procédés: Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques»
- «Validation des procédés: Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques»
- «Validation des procédés: Formage - Remplissage - Scellage des médicaments»
- «Validation des procédés: Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques»

6.4.3.4.1 Produits stériles

La fabrication de médicaments stériles doit se faire dans une aire très contrôlée (p. ex., environnement rigoureusement contrôlé, procédures hautement fiables et contrôles en cours de fabrication nombreux). Une description détaillée de ces conditions, procédures et contrôles doit être fournie, ainsi que des exemplaires de la description des procédures opératoires normalisées (PON):

- (a) lavage, traitement, stérilisation et dépyrogénéation des contenants, dispositifs de fermeture et équipement;
- (b) filtration des solutions;
- (c) processus de lyophilisation;
- (d) test d'étanchéité des ampoules remplies et scellées (s'il y a lieu);
- (e) inspection finale du produit; et
- (f) cycle de stérilisation.

Il doit être fourni ici un exemplaire du rapport de validation des procédés spécifiques au produit pharmaceutique, ce qui comprend un protocole et les résultats. Ce rapport doit identifier les étapes critiques, l'équipement et les paramètres de procédé, qui peuvent affecter la qualité du produit pharmaceutique. Le rapport doit aussi définir les paramètres de test, les plans d'échantillonnage, les procédures analytiques et les critères d'acceptation.

Le processus de stérilisation utilisé pour détruire ou enlever les microorganismes est probablement le procédé le plus important dans la fabrication des médicaments stériles. Ce procédé peut faire usage de la chaleur humide (p. ex., vapeur), de chaleur sèche, filtration, stérilisation au gaz (p. ex., oxyde d'éthylène) ou par irradiation. Il est important de souligner que la stérilisation à la vapeur du produit dans son récipient définitif, lorsqu'elle est pratique, est considérée la méthode préférée pour assurer la stérilité du produit pharmaceutique. Par conséquent, les promoteurs doivent soumettre une justification scientifique, s'ils choisissent d'autres méthodes de stérilisation.

Le procédé de stérilisation doit être décrit en détail et des preuves doivent être fournies pour confirmer qu'il en résultera un produit stérile, avec un très haut degré de fiabilité et que les propriétés physiques et chimiques, ainsi que l'innocuité du produit pharmaceutique ne seront pas affectées. Des détails tels que l'étendue

de F_0 , l'étendue de température et les temps d'imprégnation maximum pour le produit pharmaceutique et le système contenant-fermeture sont aussi requis. Les cycles de stérilisation en autoclave normalisés à 121°C d'une durée de 15 minutes ou plus ne nécessitent pas de justifications détaillées. Par contre, toute déviation par rapport à cette norme (p.ex., une exposition à une température plus basse ou durant un laps de temps plus court que la norme), devra être entièrement justifiées. Si de l'oxyde d'éthylène est employé, des tests et des critères d'acceptation destinés à contrôler les niveaux de résidus d'oxyde éthylène et de composés connexes doivent être aussi décrits dans la présentation.

Les filtres employés pour la filtration stérile doivent être décrits avec précision et validés pour ce qui est de la dimension des pores, de la compatibilité avec le produit, de l'absence de produits extractibles et de la non-adsorption de la substance pharmaceutique ou d'une quelconque de ses composantes.

6.4.3.4.2 Produits non stériles

Les renseignements suivants doivent être fournis:

- (a) Confirmation que le produit pharmaceutique fera l'objet d'une validation du procédé conformément à la «Directive sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques» de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments.^{14.11}
- (b) Une copie du protocole de validation du procédé, spécifique au produit pharmaceutique. Le protocole doit identifier les étapes critiques, l'équipement et les paramètres de procédé, qui peuvent affecter la qualité du produit pharmaceutique, et définir des paramètres de test, des plans d'échantillonnage, des procédures analytiques et des critères d'acceptation.
- (c) Si les études de validation du procédé ont déjà été réalisées, il faut remettre une copie du rapport de validation au lieu des documents prescrits aux alinéas (a) et (b) ci-dessus. Il faut également fournir un résumé de ces études.

6.4.3.5 Contrôle des excipients

S'ils font référence à une FMM de type III (colorants, saveur et autres additifs) pour certains renseignements protégés, les promoteurs doivent indiquer le

numéro assigné à la FMM par Santé Canada. Ils doivent aussi s'assurer que les renseignements de la FMM sont à jour (c.-à-d. qu'ils ne datent pas plus de deux ans) et que la dernière mise à jour de la FMM a été reçue par Santé Canada. Des copies des lettres d'autorisation d'accès aux renseignements doivent être jointes à la présentation. Si le titulaire d'une FMM emploie les services d'un agent autorisé, une lettre du titulaire de la FMM autorisant l'agent à agir en son nom doit être jointe plutôt qu'une lettre venant de l'agent autorisé.

6.4.3.5.1 Spécifications

Les spécifications pour tous les excipients y compris les matériaux qui ne constituent pas le produit pharmaceutique (p. ex., solvants, azote, silicone des bouchons, etc.) doivent être fournies.

Si les spécifications d'un excipient doivent se conformer aux exigences d'une monographie visée à l'annexe B, il est suffisant de fournir une déclaration indiquant que l'excipient sera testé selon les exigences de la pharmacopée les plus récentes, plutôt que de répéter les spécifications trouvées dans la monographie en question.

Si les spécifications comprennent d'autres tests en plus de ceux prescrits dans la monographie, une copie de la spécification de l'excipient datée et signée par la personne responsable du contrôle de la qualité au lieu de fabrication de la forme posologique doit être fournie.

Si les spécifications visent un excipient pour lequel il n'existe pas de monographie décrite à l'annexe B, une copie de la spécification datée et signée par la personne responsable du contrôle de la qualité au lieu de fabrication de la forme posologique doit être fournie.

Les tests visant à satisfaire les exigences microbiennes doivent être aussi rigoureux que ceux spécifiés dans la monographie pharmacopéenne pertinente visée à l'annexe B, si elle existe (p. ex. pour le stéarate de magnésium NF). Les excipients dérivés de sources naturelles doivent faire l'objet de tests microbiens et répondre aux limites requises.

Si une purification supplémentaire est effectuée sur des excipients disponibles dans le commerce, des renseignements sur le procédé de purification et des spécifications modifiées doivent être joints à la présentation.

6.4.3.5.2 Procédures analytiques et validation

Il n'est pas nécessaire de joindre des copies de l'énoncé des procédures analytiques d'une monographie de l'annexe B.

Des copies de l'énoncé des procédures analytiques et des données de validation (le cas échéant) doivent être fournies pour les tests effectués en plus de ceux décrits dans la monographie visée par l'annexe B, ainsi que pour tous les tests menés sur les excipients pour lesquels il n'existe pas de monographie dans l'annexe B.

Pour obtenir des conseils supplémentaires sur la validation des procédures analytiques, veuillez consulter les directives GL1^{14.5} et GL2^{14.6} de la VICH adoptées par la DMV.

6.4.3.5.3 Justification des spécifications

Une justification doit être fournie pour les tests effectués en plus de ceux décrits dans une monographie visée à l'annexe B, ainsi que pour tous les tests menés sur les excipients pour lesquels il n'existe pas de monographie dans l'annexe B.

6.4.3.5.4 Ingrédients médicinaux et non médicinaux d'origine animale

Les substances pharmaceutiques d'origine animale doivent être exemptes d'agents de l'ESB et de l'EST. Pour tout matériel d'origine animale employé dans la fabrication de la substance pharmaceutique, l'information doit être fournie conformément aux exigences les plus strictes qui sont établies dans les monographies officielles indiquées à l'annexe B de la *Loi* (p. ex., USP, Ph.Eur., BP) et aux exigences contenues dans le FIOA. Parmi ces renseignements, il faut inclure une liste de tous les ingrédients médicinaux et de tous les ingrédients non médicinaux de source animale (y compris les excipients, les réactifs accessoires, les composants de milieux employés en culture ou en fermentation, les matières premières ou les produits de départ ou les réactifs utilisés en synthèse ou en biosynthèse, et les matériaux transformés qui ont servi à la formulation du produit pharmaceutique), leur origine et leur emploi dans le produit pharmaceutique, les spécifications, l'âge de l'animal, le pays d'origine, le profil géographique de l'animal ou du troupeau, le statut du pays d'origine à l'égard de l'ESB, la classification du matériel de source animale relativement à l'EST, les mesures prises pour réduire au minimum les prions de l'EST et la contamination croisée, les essais réalisés sur le troupeau (lorsqu'ils sont disponibles ou exigés par les règlements

agricoles), la description des essais et les données d'innocuité virale. Au besoin, il faut remettre un certificat de convenance relativement à l'EST ou une évaluation scientifique des risques ou d'autres documents pertinents (consulter le FIOA), afin que la DMV puisse confirmer que la substance pharmaceutique d'origine animale est exempte d'agents de l'ESB/EST. Cette information doit être jointe à la présentation de drogue.

6.4.3.5.5 Excipients nouveaux

Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un produit pharmaceutique ou administrés par une nouvelle voie, les promoteurs doivent fournir les mêmes renseignements que ceux exigés pour les excipients qui ne sont pas visés à l'annexe B, comme il est décrit dans les sections 6.4.3.5.1, 6.4.3.5.2, 6.4.3.5.3, et 6.4.3.5.4. De plus, des renseignements complets sur la fabrication et la caractérisation de l'excipient nouveau doivent être joints, ainsi que des références croisées aux données d'innocuité justificatives (non cliniques ou cliniques).

6.4.4 Contrôle du produit pharmaceutique

6.4.4.1 Spécifications

Des spécifications sur la libération et la durée de conservation du produit pharmaceutique doivent être fournies.

Une spécification est une liste des tests, des références à des procédures analytiques et des critères d'acceptation qui sont des limites numériques, des étendues (intervalles de variation) de valeurs ou d'autres critères des tests décrits. Elle établit un ensemble de critères que doit satisfaire le produit pharmaceutique pour être accepté aux fins de son utilisation projetée. «Conforme aux spécifications» signifie que le produit pharmaceutique, lorsqu'il est testé conformément aux procédures analytiques mentionnées, répond aux critères d'acceptation. Les spécifications sont des normes de qualité critiques proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités réglementaires comme conditions d'approbation.

6.4.4.1.1 Exigences générales

Le promoteur doit fournir une copie de la spécification de libération du produit pharmaceutique, datée et signée par la personne responsable du Service de contrôle de la qualité au lieu chargé du test de libération au Canada. De même, le promoteur doit fournir un exemplaire des

spécifications de la durée de conservation du produit pharmaceutique, daté et signé par la personne responsable du Service de contrôle de la qualité au lieu chargé des tests sur la durée de conservation.

La spécification doit mentionner le numéro de référence, la version et la date à des fins de contrôle.

La spécification doit inclure les tests, les critères d'acceptation, les types de méthode choisis, les sources et le numéro de code, la version et la date. Le type de méthode doit indiquer le genre de procédure analytique utilisée (p. ex., visuel, IR, UV, CLHP, etc.); la source indique l'origine de la procédure analytique (p. ex. USP, BP, maison, etc.); et le numéro de code, la version et la date doivent être fournis aux fins de contrôle.

Les spécifications doivent être conformes à la norme déclarée par le promoteur. Les normes en vigueur reconnues sont les suivantes :

- Norme prescrite
- Norme de compendium ou de pharmacopée
- Norme du fabricant ou norme maison
- Norme reconnue

Pour plus de renseignements sur les exigences relatives à l'étiquetage qui sont liées à la déclaration des normes et aux spécifications, veuillez consulter le document de Santé Canada qui s'intitule *Guide de l'étiquetage des médicaments vétérinaires*^{14.4}.

6.4.4.1.2 Tests applicables à toutes les formes posologiques

À la libération:

- Apparence
- Identité
- Épreuve de dosage
- Produits de dégradation (uniquement si la dégradation se produit durant le procédé de fabrication)
- Résidus de solvants (uniquement si des solvants sont utilisés dans le procédé de fabrication)

Durée de conservation:

- Apparence
- Épreuve de dosage

- Produits de dégradation

Le test d'apparence doit consister en une description qualitative de la forme posologique. Les caractéristiques à traiter dans cette description doivent être pertinentes au type de forme posologique testé. (p. ex., pour les comprimés: taille, forme, couleur, marques, identificateurs; pour les semi-solides : couleur, séparation, lixiviation; pour les pré-mélanges : odeur, sédimentation, insectes, etc.).

Le test d'identité doit être spécifique à l'ingrédient actif.

6.4.4.1.3 Tests typiquement applicables au type spécifique de forme posologique

Une attention particulière doit être accordée à ce qui suit:

-Les spécifications des produits à libération modifiée de tous les types de forme posologique des catégories décrites plus bas doivent aussi inclure un test significatif de libération du médicament.

-Le test d'homogénéité des unités posologiques doit inclure toutes les spécifications de toutes les formes posologiques dans lesquelles une variation de l'homogénéité de la dose d'une unité à l'autre peut subvenir. Les exigences relatives aux tests d'homogénéité des unités posologiques sont énoncées dans les pharmacopées de l'annexe B; il est donc recommandé de s'y rapporter de manière à mener les tests qui conviennent. Santé Canada s'attend à ce que normes officinales les plus strictes soient adoptées.

-Les spécifications des formes posologiques ophtalmiques et intra-mammaires doivent aussi comporter un test de stérilité.

Les listes de tests à mener dans chacune des catégories suivantes de forme posologique sont fournies à titre d'exemples typiques des tests qui doivent être effectués pour l'élaboration des spécifications en plus de ceux visés à la section 6.4.4.1.2. Ces listes ne couvrent pas toutes les situations envisageables. Par conséquent, certains de ces tests peuvent ne pas être faits (si une justification adéquate est fournie) alors que d'autres tests peuvent devoir être menés, au besoin.

- (a) Comprimés et capsules:
- Dissolution
 - Désintégration
 - Poids moyen

- Dureté ou friabilité
- Diamètre et épaisseur
- Homogénéité du contenu ou variation en poids
- Teneur en eau

(b) Poudres et poudres en solution:

- Variation en poids
- Teneur en eau
- Taux de mise en solution
- pH de la solution reconstituée
- Test de la solution reconstituée (teneur)

(c) Semi-solides (pâtes, gels, crèmes, onguents):

Tests	Adm. orale	Topique
pH	A	A
Densité	T	T
Teneur en agent de conservation antimicrobien	A	A
Teneur en antioxydant	A	A
Microbiologie	T	N
Viscosité	T	T
Stérilité	N	A
Dimension des particules	T	T
Homogénéité du contenu	T	T
Libération de dose et variation de poids	T	T
Injectabilité par seringue	A	A
Séparation	T	T

T: Typiquement requis

A: Peut être requis, s'il est jugé approprié

N: Peu probable qu'il soit requis

(d) Solutions:

Tests	Adm. orale	Topique	Parentérale
pH	T	T	T
Densité	T	T	T
Teneur en agent de conservation antimicrobien	A	A	A
Teneur en antioxydant	A	A	A
Microbiologie	T	A	N
Viscosité	A	T	A
Endotoxines bactériennes	N	N	T
Stérilité	N	A	T
Matières particulaires	N	N	T

T: Typiquement requis

A: Peut être requis, s'il est jugé approprié

N: Peu probable qu'il soit requis

(e) Suspensions liquides:

	Adm. orale	Topique	Parentérale
pH	T	T	T
Densité	T	T	T
Teneur en agent de conservation antimicrobien	A	A	A
Teneur en antioxydant	A	A	A
Microbiologie	T	A	N
Viscosité	A	T	A
Endotoxines bactériennes	N	N	T
Stérilité	N	A	T
Matières particulaires	N	N	A

Dimension des particules	T	T	T
Resuspensibilité	T	T	T
Homogénéité du contenu	T	T	T

T: Typiquement requis

A: Peut être requis, s'il est jugé approprié

N: Peu probable qu'il soit requis

(g) Implants:

- Diamètre, longueur
- Dureté, friabilité
- Taux de libération/dissolution
- Test microbiologique

(h) Préparations de trempage des trayons/lavage du pis:

- pH
- Densité
- Viscosité

(I) Aérosols/médicaments administrés par vaporisation:

- Pression
- Lixiviation
- Répartition de pulvérisation

(j) Pré-mélanges:

- Teneur en eau
- Dimension des particules/analyse granulométrique

6.4.4.2 Procédures analytiques

Des exemplaires de l'énoncé des procédures analytiques proposées pour la conduite des tests de libération et de durée de conservation du produit pharmaceutique doivent être fournis par les promoteurs, ainsi que des copies de la description des procédures utilisées pour obtenir des résultats de tests cliniques et de stabilité de lots du produit pharmaceutique et de tout écart, s'il y a lieu. À moins que les procédures n'aient été modifiées, il n'est pas nécessaire de fournir de copies des procédures analytiques visées par l'annexe B de la Loi.

Les tests de pertinence de système (TPS) font partie intégrante des procédures analytiques chromatographiques. Au minimum, des méthodes CLHP et CCM doivent comprendre un TPS pour déterminer la répétabilité. On s'attend que d'autres TPS soient menés, par exemple pour la détermination du facteur

d'étalement, de la résolution, du nombre de plaques théoriques, qui conviennent à la méthode utilisée. Le test de répétabilité doit comporter au moins cinq injections de contrôle.

Pour les méthodes de chromatographie sur couche mince (CCM), les TPS doivent vérifier la sensibilité et la capacité de séparation du système (p. ex., en appliquant une tache correspondant au produit pharmaceutique dopé à la concentration qui correspond à la limite d'impuretés non spécifiées).

Consulter les pharmacopées de l'annexe B (p. ex., *USP General Chapters <621> Chromatography*) pour plus de renseignements.

6.4.4.3 Validation des procédures analytiques

Des exemplaires des rapports de validation des procédures analytiques proposées pour les tests de routine de libération et de durée de conservation du produit pharmaceutique doivent être fournis, ainsi que des copies des énoncés de procédures utilisées pour obtenir des résultats de tests justificatifs cliniques et de stabilité de lots du produit pharmaceutique. Ces rapports doivent comprendre une description détaillée du protocole de validation utilisé, les données analytiques pour chacun des paramètres de validation et une discussion des résultats. Le choix des paramètres de validation doit être justifié et pertinent au type de procédure analytique et à ses fins analytiques.

La validation est néanmoins nécessaire pour les méthodes décrites dans une monographie de pharmacopée visée à l'annexe B. Ce besoin de validation est reconnu par d'autres organismes de réglementation et les pharmacopées. La raison en est que les méthodes officinales, telles que publiées, sont typiquement validées en utilisant une substance et un produit pharmaceutiques provenant de fabricants spécifiques. Par conséquent, une même substance pharmaceutique provenant de fabricants différents peuvent contenir des impuretés qui n'ont pas été prises en compte lors de l'élaboration des monographies visées à l'annexe B. De plus, la même forme posologique de différentes sources peut contenir des excipients qui n'ont pas été examinés antérieurement.

Par conséquent, les méthodes officinales utilisées pour un produit pharmaceutique spécifique doivent être validées partiellement ou intégralement, selon le type de méthode (p. ex., identité, activité ou force, pureté, etc.) et la forme posologique. Si une méthode officinale est décrite dans une pharmacopée de l'annexe B et qu'une méthode maison est utilisée à sa place, la méthode maison en question doit être entièrement validée et son équivalence à la méthode officinale, démontrée. Cela se fait typiquement en effectuant des analyses en double sur un échantillon selon les deux méthodes

et en fournissant les résultats obtenus.

Pour plus de renseignements sur la validation des procédures analytiques, consulter les directives GL1^{14.5} and GL2^{14.6} de la VICH adoptées par la DMV.

6.4.4.4 Analyses de lots

Les résultats d'analyses de lots doivent être inclus dans la soumission et discutés.

Les certificats d'analyse doivent être joints aux présentations pour ce qui suit:

- lot(s) utilisé(s) dans les études non cliniques, cliniques de base, cliniques et/ou de biodisponibilité comparative.

- deux lots au minimum de chaque forme posologique fabriquée de titre différent (qui peut comprendre ceux utilisés pour les études cliniques de base, cliniques et/ou de biodisponibilité comparative), selon une procédure simulant et entièrement représentative de celle qui sera employée pour une production commerciale du lot (c.-à-d. au moins 10 % de la production à pleine échelle). Les méthodes des extrêmes et de la matrice doivent être utilisées pour des produits de titre proportionnel, si elles sont justifiées. Les résultats analytiques pour ces lots doivent être obtenus en provenance du site chargé de l'essai de libération au Canada.

- lots fabriqués à l'échelle de la production commerciale (s'il y a lieu).

- Les renseignements suivants doivent être fournis pour chaque lot sur lesquels portent les résultats analytiques:
 - identification de l'installation responsable de la production des résultats
 - numéro, taille et titre du lot ou de la série de lots
 - date et lieu de production

- résultats individuels ou moyenne, écart-type relatif (ETR) et l'étendue (intervalle de variation) de valeurs découlant des tests d'homogénéité du contenu et de dissolution, lorsqu'ils sont effectués.

La discussion des résultats doit porter sur les observations effectuées lors des divers tests, plutôt que de formuler des commentaires tels que «Tous les tests répondent aux spécifications». Cela inclut les intervalles de variation

(étendues) des résultats analytiques et les tendances observées. En ce qui a trait aux tests quantitatifs (p. ex., tests individuels et totaux des produits de dégradation, tests d'activité (force), etc.), il est nécessaire de s'assurer que les résultats numériques réels soient soumis, plutôt que de vagues énoncés tels que «dans les limites» ou «conformes». De plus, les résultats de tests quantitatifs ne doivent pas être décrits comme «inférieurs à X», sauf si «X» représente la limite validée de dosage (LVD) de la méthode utilisée pour obtenir les résultats. Une discussion et une justification doivent être fournies pour toutes les analyses incomplètes (p. ex., test non effectué selon la spécification proposée).

Si la forme posologique proposée est un comprimé sécable, les promoteurs doivent fournir les résultats de tests d'homogénéité des unités posologiques, c'est-à-dire de chaque partie résultante de la section manuelle. Les données fournies doivent inclure une description de la méthode de test, les valeurs individuelles, la moyenne (ETR). Le test d'homogénéité (c.-à-d. l'homogénéité du contenu ou la variation de poids, selon la forme posologique) doit être effectué sur chaque partie coupée du comprimé pour un minimum de 10 comprimés entiers choisis au hasard.

Le fractionnement des comprimés doit être fait d'une manière qui soit représentative de celle typiquement employée par l'utilisateur (c.-à-d. fractionnement manuel). Le test d'homogénéité sur chaque partie fractionnée doit être décrit une seule fois et il n'est pas nécessaire de l'ajouter au test mené pour l'élaboration des spécifications du produit pharmaceutique. Les critères d'acceptation (étendue et variation) doivent être ceux décrits dans la pharmacopée USP *General Chapter <905> Uniformity of Dosage Units for whole tablets*. La description du comprimé dans les spécifications du produit pharmaceutique et dans la section traitant de la notice d'accompagnement du produit dans l'emballage doit indiquer la présence d'une ligne de coupe.

6.4.4.5 Justification des spécifications

Les promoteurs doivent ici fournir une justification des spécifications de libération et de durée de conservation du produit pharmaceutique.

Cette justification doit comprendre une discussion sur les éléments suivants:

- le choix des tests et leur pertinence pour assurer la qualité reproductible du produit pharmaceutique;
- l'évolution des tests, les procédures analytiques et les critères d'acceptation menant à l'élaboration des spécifications proposées; et

- les modifications des méthodes apportées à celles visées à l'annexe B.

La justification de certains tests, procédures analytiques et critères d'acceptation peut être discutée dans d'autres sections de la présentation de drogue (p. ex., sur la stabilité) et il n'est pas nécessaire de la répéter ici; un renvoi croisé à la section où elle se trouve suffit.

Voici une description des éléments à prendre en considération pour la justification des méthodes de libération du médicament et des critères d'acceptation:

Dissolution in vitro ou libération du médicament

Les promoteurs sont tenus de présenter les résultats d'études justifiant le choix des conditions de la dissolution *in vitro* ou de la libération du médicament (appareil, vitesse de rotation, milieu). Ils doivent également présenter les données permettant de déterminer si la méthode est sensible ou non au changement du procédé de fabrication et à toutes modifications du produit qui pourraient survenir durant l'entreposage. L'utilisation d'un seul test ponctuel ou d'une seule étendue de valeurs de dissolution doit être justifiée sur la base des caractéristiques de solubilité et de perméabilité du médicament.

Les formes posologiques à libération modifiée doivent être testées au taux significatif de libération *in vitro* utilisé pour le contrôle de qualité de routine. Il est préférable que ce test présente une corrélation *in vitro-in vivo*. Les résultats d'analyse des effets du pH sur le profil de libération doivent aussi être donnés, s'il y a lieu, pour chaque type de forme posologique. Les conditions de test doivent couvrir la totalité de la période de libération anticipée (p. ex., au moins trois tests à intervalles choisis pour une période de libération de 12 heures et des tests supplémentaires à intervalles pertinents pour de plus longues durées de libération). L'un des points où les tests doivent être menés est au tout premier stade de la libération du médicament (p. ex., durant la première heure), afin de vérifier qu'il n'y a pas de libération massive. À chaque période de test, les limites supérieures et inférieures doivent être établies pour les unités posologiques individuelles. En général, l'étendue d'acceptation à chaque point de test intermédiaire ne doit pas dépasser $\pm 12,5$ % de la valeur projetée. Les résultats doivent porter sur plusieurs lots, y compris ceux utilisés pour des études de pharmacocinétique et de biodisponibilité.

6.4.5 Emballage

Les promoteurs doivent décrire tous les systèmes proposés de contenant-fermeture à utiliser pour le produit pharmaceutique destiné au marché canadien incluant les

emballages-échantillons pour fin de promotion à l'intention des vétérinaires.

6.4.5.1 Description et spécifications

Une description et des spécifications doivent être fournies dans la présentation pour chacun des éléments suivants:

- (a) composantes d'emballage primaires, c.-à-d., celles qui entrent en contact direct avec la forme posologique (p. ex. contenant, fermeture, doublure, dessiccateur, coton, rayonne);
- (b) composantes d'emballage secondaires fonctionnelles, c.-à-d. celles qui ne sont pas en contact direct avec la forme posologique, mais qui sont nécessaires pour l'un des raisons suivantes:
 - servir de barrière protectrice pour assurer la stabilité ou la stérilité
 - administrer le médicament (p. ex., cuillère à médicament, seringue, etc.)
 - assurer le maintien de la qualité du produit pharmaceutique durant le transport et l'entreposage
- (c) composantes d'emballage secondaires non fonctionnelles, c.-à-d. celles qui ne sont ni des primaires, ni des secondaires fonctionnelles.

Pour chaque composante d'emballage primaire (a) et secondaire fonctionnelle (b):

-La description doit être détaillée et doit inclure l'identification des fournisseurs, les dimensions, les dessins (s'il y a lieu), la nature des matériaux de construction (p. ex., type de résine pour des contenants en plastique) et tout traitement additionnel des composantes d'emballage.

-Un exemplaire de l'énoncé des spécifications, daté et signé par la personne responsable du contrôle de la qualité au lieu où se fait l'emballage des formes posologiques doit être joint à la présentation. Ces spécifications doivent au minimum décrire et fournir les résultats d'un test visuel (nom, description), dimensionnel (p. ex., diamètre, épaisseur, etc.) et d'un test d'identité spécifique (p. ex., IR). Des tests supplémentaires peuvent être exigés selon la pertinence et l'admissibilité des données soumises. Une description et des données

de validation des méthodes hors pharmacopée visées à l'annexe B doivent aussi être incluses, au besoin.

Pour les composantes d'emballage secondaires non fonctionnelles (c), il suffit de fournir:

- une brève description, et
- un sommaire des spécifications.

6.4.5.2 Pertinence

La pertinence de chaque système contenant-fermeture du produit pharmaceutique destiné au marché canadien doit être établie. Cela se fait typiquement en soumettant les résultats de tests et d'études appropriés qui démontrent que chaque système d'emballage convient aux fins de son utilisation. Les tests et les études doivent tenir compte de ce qui suit:

- protection contre l'humidité et la lumière
- compatibilité des matériaux de construction avec la forme posologique (p. ex., sorption au contenant et lixiviation)
- sécurité des matériaux de construction
- performance (p. ex., reproductibilité de l'administration à l'aide d'un dispositif doseur lorsqu'il se vend avec le produit pharmaceutique).

Les renseignements fournis pour établir la pertinence des systèmes contenant-fermeture peuvent être produits par le promoteur ou le fournisseur des composantes d'emballage. S'il s'agit du promoteur, les renseignements doivent être inclus dans la présentation. S'il s'agit du fournisseur, les renseignements doivent être soumis à Santé Canada, soit en les incluant dans la présentation de drogue ou en faisant mention d'une FMM de type II (matériaux d'emballage) du fournisseur.

Si un renvoi est fait à une FMM de type II pour certains renseignements protégés par le secret industriel, le promoteur doit fournir le numéro de FMM assigné par Santé Canada. Il doit en outre s'assurer que les renseignements contenus dans la FMM sont récents (c.-à-d. qu'ils ne datent pas plus de deux ans) et que la dernière mise à jour de la FMM a été reçue par Santé Canada. Des exemplaires des lettres d'autorisation d'accès aux renseignements doivent être joints à la présentation. Si le titulaire de la FMM utilise les services d'un agent autorisé, une lettre du titulaire de la FMM autorisant l'agent à agir en

son nom doit être jointe à la présentation plutôt qu'une lettre venant de l'agent autorisé.

Étant donné que la pertinence d'un système contenant-fermeture dépend de la forme posologique et de la voie d'administration, le tableau suivant énumère les tests typiques et les études qui doivent être menés sur divers types de formes posologiques.

Pertinence des composantes d'emballage primaires	Type de forme posologique		
	Produits solides administrés par voie orale	Produits liquides et topiques administrés par voie orale	Produits stériles ³ (notamment parentéraux, ophtalmiques et intramammaires)
Composition de toutes les composantes (y compris les joints pour bouchons, les revêtements de tubes métalliques, les élastomères, les adhésifs, le silicone)	T	T	T
Description du procédé utilisé pour tout traitement supplémentaire ¹	T	T	T
Satisfait aux exigences du chapitre général <661> de l'USP (« <i>Containers</i> »)	A	T	T ²
Satisfait aux exigences du chapitre général <671> de l'USP (« <i>Containers — Permeation</i> »)	A	T	T
Satisfait aux exigences du chapitre général <381> de l'USP (« <i>Elastomeric Closures for Injections</i> »)	N	N	T ²

T: Typiquement requis
A: Peut être requis au besoin
N: Non requis

- 1 P. ex., le revêtement des tubes, le siliconage de bouchons en caoutchouc, le traitement au soufre d'ampoules et de fioles, la stérilisation et la dépyrogénéation des composantes. Si des procédés supplémentaires ont déjà été décrits à la section 6.4.3.3, il suffit de faire renvoi à celle-ci.
- 2 Comprend les tests visés par les chapitres généraux <87> et <88> de l'USP.
- 3 Pour les produits stériles, le chapitre général 1207 de l'USP, intitulé « *Sterile Product Packaging — Integrity Evaluation*^{14.12} » fournit des renseignements supplémentaires sur l'intégrité de l'emballage des produits stériles.

Les études de stabilité sur la durée entière de conservation servent à solidifier la preuve de la pertinence du système d'emballage. Elles doivent comporter une étude d'utilisation pour l'établissement d'une durée d'entreposage au cours de laquelle l'intégrité d'un produit parentéral à doses multiples est préservée après l'administration de la première dose (souvent appelée «étude de fioles entamées»).

6.4.6 Stabilité

L'objectif des tests de stabilité est de fournir des preuves sur la façon dont la qualité d'un produit pharmaceutique varie avec le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux, tels que la température, l'humidité et la lumière, tout en permettant de recommander des conditions d'entreposage et d'établir la durée de conservation.

Les types d'études menées (stress, long terme, accélérée, etc.), les protocoles utilisés et les résultats de ces études doivent être décrits et fournis dans la présentation, et conçus pour tenir compte des conditions pertinentes au(x) type(s) particulier(s) de forme posologique visé(s) par la présentation.

En plus des directives fournies dans cette section, les promoteurs trouveront d'autres informations sur la stabilité dans les directives GL3^{14.7}, GL4^{14.8}, GL5^{14.9} et GL8^{14.10} de la VICH adoptées par la DMV.

6.4.6.1 Études accélérées et à long terme

Les résultats d'études de stabilité conformes aux données du tableau suivant doivent être fournis pour un minimum de trois lots primaires de chaque forme posologique et système contenant-fermeture destiné à la commercialisation. Des méthodes des extrêmes et de la matrice peuvent être utilisées, si elles sont justifiées au plan scientifique.

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale couverte par les données au moment de la présentation
Long terme	25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR	12 mois
Accélééré	40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 % HR	6 mois

Lorsque les spécifications ne sont pas respectées à tout moment durant la conduite des tests dans des conditions d'entreposage accélérées, des tests supplémentaires dans des conditions d'entreposage intermédiaires (30° ± 2°C / 60 % HR ± 5 % HR) pour une durée de six mois doivent être effectués et évalués en fonction de critères de changement significatif.

Les études doivent comprendre des tests menés aux intervalles suivants:

test à long terme: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 mois

test accéléré: 0, 1, 2, 3, 6 mois

test intermédiaire: 0, 1, 2, 3, 6 mois

Une justification doit être fournie lorsque la fréquence des tests ne correspond pas aux intervalles ci-dessus.

Une attention particulière doit être accordée aux situations spécifiques suivantes:

- Pour les produits stériles, l'essai de stérilité doit être mené au début et chaque année par la suite, jusqu'à la date de péremption proposée. Les endotoxines bactériennes ne doivent être signalées qu'à l'intervalle de test initial.
- Pour les produits pharmaceutiques devant être entreposés dans un réfrigérateur ou dans un congélateur, d'autres études peuvent être requises.
- Pour les produits qui doivent être reconstitués ou dilués selon les directives de l'étiquette, les résultats de stabilité doivent être fournis pour confirmer la durée de conservation du produit reconstitué ou dilué.
- Pour chaque lot étudié, les renseignements provenant des études de stabilité

doivent comprendre:

- la date de fabrication
- le numéro et la taille du lot ou de la série de lots
- la description détaillée du système contenant-fermeture
- les conditions d'entreposage
- les intervalles entre les tests réalisés (et proposés)
- les tests effectués sur les limites d'acceptation
- la description détaillée des procédures analytiques utilisées pour produire les données de stabilité et les données de validation de ces procédures.

Toutes les études doivent comprendre des tests d'apparence, de teneur de l'ingrédient actif et des produits de dégradation. Des tests supplémentaires convenant à la forme posologique étudiée doivent être ajoutés au besoin (voir la section 6.4.4.1.3).

Les résultats réels (c.-à-d. données brutes) doivent être présentés dans un format approprié tels que des tableaux, graphiques ou descriptions narratives. Pour les tests quantitatifs, p. ex. tests individuels, de produits de dégradation totaux et d'activité (force), il est important de fournir les résultats numériques réels, plutôt que de vagues commentaires tels que « dans les limites » ou « conformes ». De plus, les résultats des tests quantitatifs ne doivent pas comporter de commentaires tels que « Moins que X », à moins que « X » représente la LQ validée de la méthode de test utilisée pour produire les résultats. Une discussion et une justification doivent être fournies pour toute analyse incomplète (p. ex., lorsque les tests n'ont pas été faits en fonction de la spécification ou de la fréquence proposée).

La discussion des résultats doit porter sur les observations effectuées au cours des tests, plutôt que de formuler des commentaires tels que « Tous les tests répondent aux spécifications ». Cela inclut l'étendue des résultats analytiques et toute tendance observée.

6.4.6.2 Conditions d'entreposage et durée de conservation

Les conditions d'entreposage et la durée de conservation du produit pharmaceutique doivent être décrites. Elles doivent s'appuyer sur les résultats

des études de stabilité fournis et s'y conformer.

Les conditions d'entreposage proposées doivent comprendre l'étendue des températures recommandées. Des conditions définies à l'aide d'expressions vagues telles que «Entreposer dans les conditions ambiantes» ou «Entreposer à la température de la pièce» ne sont pas acceptables. Toutefois, des directives telles que «Entreposer à la température de la pièce (15° C à 30° C)» sont admissibles, si des données de stabilité sont fournies à l'appui.

Selon les résultats de l'évaluation de la stabilité, d'autres précautions d'entreposage peuvent être nécessaires (p. ex. «Protéger de la lumière», «Protéger de l'humidité», «Protéger du gel»).

Les promoteurs peuvent soumettre des extrapolations restreintes des données en temps réel de conditions d'entreposage à long terme en-dehors des intervalles de variation (étendues) de valeurs observées pour prolonger la durée de conservation, au moment où elles sont approuvées et si elles sont justifiées.

6.4.6.3 Engagement à mener des tests de stabilité

Les promoteurs doivent joindre un engagement à mener des études de stabilité après l'autorisation. Des protocoles de ces études tenant compte des renseignements de stabilité déjà soumis dans la présentation doivent être aussi fournis ici.

6.4.6.3.1 Stabilité de lot primaire

Lorsque les données de stabilité à long terme de lots primaires ne portent pas sur la durée de conservation proposée au moment de la présentation, les promoteurs doivent fournir un engagement à poursuivre les études de stabilité après l'approbation de la drogue.

6.4.6.3.2 Stabilité de lot à l'échelle commerciale de la production

Les promoteurs doivent s'engager à effectuer des études de stabilité au minimum sur les trois premiers lots fabriqués à l'échelle commerciale de production pour chaque forme posologique et chaque système contenant-fermeture proposé en vue de la mise en marché. Le protocole de ces études, conforme aux renseignements sur la stabilité déjà inclus dans la présentation (voir la section 6.4.6.1) doit aussi être fourni. Des méthodes des extrêmes et de la matrice peuvent être utilisées, si elles sont justifiées au plan scientifique.

Tous les écarts dans les protocoles d'études de stabilité des lots primaires et ceux proposés pour la fabrication des lots à l'échelle commerciale de production doivent être décrits et justifiés au plan scientifique. Tous les changements ou remplacements des procédures analytiques utilisées pour les lots primaires (voir la section 6.4.6.1) doivent être décrits en détail et justifiés.

6.4.6.3.3 Stabilité de lot continue

Les promoteurs doivent s'engager à développer et mener un programme des tests de stabilité continue pour assurer la conformité aux spécifications approuvées relativement à la durée de conservation du produit et doivent joindre ici un protocole de tests de stabilité continue qui soit conforme aux renseignements sur la stabilité fournis dans la présentation (voir la section 6.4.6.1).

Tous les écarts dans les protocoles de tests de stabilité des lots primaires et ceux proposés pour la fabrication des lots à l'échelle commerciale de production doivent être décrits et justifiés au plan scientifique. Tous les changements ou remplacements de procédures analytiques utilisées pour les lots primaires (voir la section 6.4.6.1) doivent être décrits en détail et justifiés.

Pour plus d'information concernant les tests de stabilité continue, consulter les documents de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments intitulés *Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication, édition 2002, version 2*^{14.13} et *Annexe à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication — Médicaments vétérinaires*^{14.14}.

6.5. Renseignements supplémentaires sur les prémélanges médicamenteux

Étant donné que les prémélanges médicamenteux ne sont pas destinés à être administrés directement aux animaux, mais qu'ils sont formulés pour être mélangés aux aliments, les promoteurs doivent satisfaire à des exigences particulières d'études de mélange et de stabilité.

6.5.1 Stabilité des aliments médicamenteux

Les résultats d'études d'au moins deux lots d'aliments médicamenteux sur une période de trois mois à $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{HR}$ et à $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{HR}$ doivent être fournis. Les titrages sont les seuls tests typiquement requis. Les tests doivent être menés dès le début et à des intervalles mensuels. Si le pré-mélange doit être incorporé à diverses concentrations aux aliments, des études de stabilité doivent être menées aux niveaux inférieur et supérieur recommandés.

Les effets de la pelletisation doivent être déterminés en effectuant des titrages sur les aliments, avant et après la pelletisation, et subséquemment, à des intervalles mensuels jusqu'à concurrence de trois mois. Si des agents d'agglomération sont utilisés, l'étude de trois mois doit porter au minimum sur un aliment en boulettes, avec et sans agent d'agglomération au niveau d'utilisation recommandé.

6.5.2 Études du mélange

Les substances pharmaceutiques dans les aliments médicamenteux, bien qu'elles ne soient présentes qu'en petites quantités, doivent être uniformément distribuées dans tout l'aliment. Pour déterminer l'homogénéité du mélange, des échantillons doivent être pris aux fins du titrage en divers endroits du mélangeur, à la suite du cycle usuel de mélange. Il est important de déceler toute tendance à la démixtion ou à la séparation électrostatique, de sorte que des mises en garde appropriées soient ajoutées au «mode d'emploi».

6.5.3 Pré-mélanges proposés en vue d'une utilisation concomitante

Pour ce qui est des pré-mélanges recommandés aux fins d'une utilisation concomitante, les présentations doivent démontrer que la méthode analytique utilisée pour le titrage de chaque substance pharmaceutique garde son exactitude et sa précision en présence des autres substances médicamenteuses. Une autre méthode analytique doit être choisie, si les autres médicaments nuisent à l'analyse.

6.5.4 Validation du titrage des aliments

Si un médicament doit être administré sous la forme d'un aliment médicamenteux, les promoteurs doivent joindre ici une description d'une méthode d'analyse du médicament en question lorsque mélangé aux niveaux recommandés dans les aliments complets typiques. Il faut inclure les renseignements énumérés ci-dessous:

- (a) Description claire et concise de la méthodologie.
- (b) Normes applicables à la méthode (c.-à-d., récupération, intervalles de variation (étendues) des valeurs analytiques, limites de quantification et détection, coefficients de variation de répétabilité).
- (c) Points de contrôle critique.
- (d) Concepts expérimentaux et planification statistique.
- (e) Données brutes, chromatogrammes, tracés, résultats calculés, résultats statistiques et contrôle de qualité des méthodes.

- (f) Etudes d'interférence et documentation.
- (g) Procédures de familiarisation des nouveaux analystes.
- (h) Autre documentation connexe telle que des études de robustesse, procédures de confirmation et de niveau de traces, études conjointes et références.
- (i) Données de stabilité de deux lots ou plus d'aliments médicamenteux complets et typiques aux niveaux recommandés et entreposés sur une période de trois mois à la température de la pièce et à 37°C, si les aliments sont produits sous la forme de pâtes ou de boulettes.

6.5.5 Échantillons

Les promoteurs doivent fournir des échantillons d'analyse décrits ci-dessous. Agriculture et Agro-Alimentaire Canada exigera les échantillons pour valider la méthode d'analyse:

- (a) Norme de référence de l'ingrédient actif au pourcentage de pureté indiqué sur l'étiquette (une quantité suffisante doit être fournie pour valider la méthode).
- (b) Produit technique (10 g), au pourcentage de pureté indiqué sur l'étiquette.
- (c) Médicament sous sa forme pharmaceutique finie (500 g).
- (d) Aliment médicamenteux sous sa forme finie (pâtes, boulettes ou les deux). Fournir cinq échantillons d'un kilogramme d'aliments pour chaque préparation. Le niveau de l'ingrédient actif doit être vérifié par analyse et la méthode utilisée doit être mentionnée.
- (e) Aliment non médicamenteux (1 kg). Fournir des échantillons d'aliment non médicamenteux pour chacun des cinq échantillons visés au paragraphe (d) ci-dessus. Les aliments doivent être analysés pour vérifier l'absence de l'ingrédient actif ou d'interférence.

6.6 Renseignements supplémentaires sur les produits pharmaceutiques après leur mise marché

En plus de l'information et des données fournies aux sous-sections 6.3 et 6.4, il faut communiquer les renseignements suivants après la mise en marché de tous les produits pharmaceutiques:

- (a) Résultats analytiques sur la base d'un profil d'impureté comparatif du produit pharmaceutique mis en marché par rapport à un produit de référence canadien (produit novateur). Les résultats d'une analyse concomitante du lot de substances pharmaceutiques utilisé dans la fabrication du produit pharmaceutique mis en marché devra aussi être soumis

comme contrôle. Les résultats analytiques doivent être obtenus en utilisant la méthode de test proposée par le fabricant du produit pharmaceutique mis en marché.

(b) Résultats analytiques d'une étude de stabilité comparative menée dans des conditions accélérées et/ou à long terme sur le produit pharmaceutique mis en marché par rapport à un produit de référence canadien, lorsque des produits de dégradation toxiques connus sont formés.

(c) Au besoin, résultats analytiques établissant au besoin la composition isomérique du produit pharmaceutique mis en marché par rapport à un produit de référence canadien.

Des données supplémentaires pertinentes sur le produit pharmaceutique comparé au produit de référence canadien peuvent être exigées après sa mise en marché sous des formes posologiques spécifiques, p. ex., profils de dissolution comparative de produits pharmaceutiques à libération immédiate et administrés par voie orale sous une forme solide. De telles données sont obtenues à partir d'études de biodisponibilité comparative menés sur des lots du produit pharmaceutique mis en marché et sur un au moins un lot récent testé selon la méthode proposée par le fabricant du produit en question.

7. PARTIE III. EXIGENCES RELATIVES À L'INNOCUITÉ ANIMALE

7.1 Études sur des animaux de laboratoire

Des études sur des animaux de laboratoire seront normalement exigées pour les nouvelles substances chimiques dont on propose l'utilisation comme médicaments vétérinaires. Les renseignements contenus dans des publications scientifiques peuvent être acceptés au lieu des études décrites dans cette section-ci. Pour les besoins de la présente ligne directrice, ces études sont nécessaires pour déterminer les effets toxiques potentiels chez les espèces animales ciblées.

Les données de toxicité de base obtenues à la suite d'études sur des animaux de laboratoire complètent les données à présenter à l'appui de la détermination de l'innocuité d'une drogue nouvelle chez les espèces animales ciblées. Selon la ou les voies d'administration projetées, les études de toxicité peuvent être réalisées par les voies d'administration orale ou parentérale des médicaments. Les études menées sur des animaux de laboratoire sont généralement catégorisées en fonction du degré de toxicité : aiguë, subchronique ou chronique.

Il faut accorder une attention particulière au bien-être des animaux servant aux études. L'utilisation d'animaux à des fins de recherche et d'essai doit se conformer aux normes déontologiques rigoureuses qui sont compatibles avec les objectifs des travaux scientifiques réalisés pour le bénéfice des humains et des animaux. L'emploi d'animaux doit se faire selon les méthodes les moins cruelles possible et sur le plus petit nombre d'animaux requis pour obtenir des renseignements valides. Pour plus de renseignements sur les normes relatives à

l'utilisation des animaux et aux soins à leur apporter, on peut consulter le *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*^{14.15}, du Conseil canadien de protection des animaux.

7.1.1 Sommaire détaillé

Un sommaire détaillé des études d'innocuité menées sur des animaux de laboratoire doit être présenté sous la forme d'un exposé factuel et descriptif. Il doit contenir une analyse et des évaluations séparées pour chaque domaine d'étude.

7.1.2 Rapports de section

Les données doivent être présentées par sections, de manière à grouper les études séparément pour chaque voie d'administration, chaque posologie et chaque espèce d'animal de laboratoire.

7.1.2.1 Études de toxicité aiguë

Il convient de souligner que la présente ligne directrice n'exige pas la mort comme résultat final des études de toxicité aiguë. Pour établir des résultats finaux non cruels, veuillez consulter les lignes directrices pertinentes du CCPA^{14.16}, de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)^{14.17, 14.19} ou de l'*Institute for Laboratory Animal Research (ILAR)*^{14.18}.

Des études de toxicité aiguë peuvent être menées sur des animaux de laboratoire pour déterminer les effets toxiques sur les systèmes et fonctions corporels^{14.20, 14.21, 14.22}, la toxicité cutanée^{14.23}, la sensibilisation cutanée^{14.24, 14.25}, l'irritation cutanée^{14.26} ou l'irritation oculaire^{14.27}. Il est possible de les réaliser par une seule administration (ou plusieurs administrations au cours de 24 heures) de la drogue testée sur un animal, avec une période d'observation de 2 semaines au plus. Ces études visent à déterminer l'étendue posologique et la toxicité relative des produits testés et à déceler leur site d'action primaire. On doit décrire tous les symptômes cliniques de toxicité.

7.1.2.2 Études de toxicité subchronique

Ces études sont effectuées par l'administration répétée de la drogue analysée pendant 90 jours. Elles sont conçues pour déterminer les effets indésirables des drogues testées qui sont administrées, à des doses régulièrement répétées, à des rongeurs ou à des non-rongeurs ou aux deux^{14.28, 14.29}. Les études peuvent se prolonger jusqu'à 12 mois. Elles visent à établir un niveau auquel aucun effet n'est observable. Elles orientent la sélection de la posologie requise pour les études de toxicité chronique et indiquent les études spéciales qu'il faudra

peut-être réaliser.

7.1.2.3 Études de toxicité chronique

Ces études sont menées par l'administration répétée de la drogue analysée pendant 12 mois ou plus^{14.30}. Elles visent à déterminer les effets observables d'une substance testée chez des rongeurs ou des non-rongeurs ou les deux, à la suite d'une exposition orale ou parentérale prolongée et répétée. Les conditions de ces tests permettent de mettre en évidence les effets dont la période de latence est longue ou qui sont cumulatifs. Idéalement, la conception et la réalisation de ces études doivent permettre de détecter la toxicité générale, y compris les effets neurologiques, physiologiques, biochimiques et morphologiques liés à l'exposition. Ces études doivent être effectuées selon un protocole acceptable et comporter trois niveaux posologiques et un groupe témoin.

7.1.2.4 Études d'irritation

Des études d'irritation ou des études de rechange acceptables peuvent être exigées pour les drogues topiques, parentérales et autres.

7.1.2.4.1 Études de sensibilisation cutanée (dermique) primaire

Les méthodes de détermination de la sensibilisation cutanée impliquent l'application topique ou intradermique du produit analysé sur des cochons d'Inde^{14.24}. L'application initiale d'induction est suivie par une application de provocation à des intervalles de deux semaines. Les réactions érythémateuses et œdémateuses locales sont classées comme des irritations de la peau. On juge que le produit testé engendre une sensibilisation si la réaction, après une application de provocation, est plus sévère que celle qui suit l'application d'induction. On attribue à la sensibilisation une cote numérique qu'on exprime sous forme d'indice de degré de sensibilisation (IDS). Il faudra peut-être réaliser ces études sur des drogues topiques ou des drogues susceptibles d'entrer en contact avec la peau d'animaux.

Le test de sensibilisation cutanée pratiqué sur des cochons d'Inde peut être remplacé par un essai biologique local réalisé sur les ganglions lymphatiques de souris^{14.25}.

7.1.2.4.2 Études d'irritation cutanée primaire

Ces études sont habituellement menées sur des lapins albinos. L'irritation cutanée peut varier d'une légère rougeur et de l'hypérémie

à des brûlures cliniques sévères, en passant par tous les stades œdémateux et vésiculaires. Ces études sont réalisées à la fois sur de la peau intacte et de la peau éraflée. Est appliquée à la peau des animaux une bande adhésive de 2,5 cm² sous laquelle est placé 0,5 g de produit testé. La bande est fixée pendant 24 heures. Les effets sont observés après 24 et 72 heures et après une semaine. On attribue aux réactions cutanées une cote numérique qu'on exprime sous forme d'indice d'irritation cutanée primaire (IICP). Il faudra peut-être réaliser ces études sur des drogues topiques.

Les études d'irritation cutanée peuvent être effectuées conformément à la Ligne directrice 404 mise à jour de l'OCDE^{14.26}. Les études de corrosion cutanée sur des animaux doivent être menées avant celles d'irritation oculaire.

7.1.2.4.3 Études d'irritation oculaire primaire

Ces études sont habituellement menées sur des lapins. Une petite quantité du produit testé (0,1 ml) est instillée dans un œil. L'autre œil est laissé intact et sert de témoin. Les lésions de la cornée, de l'iris et de la conjonctive sont observées et enregistrées immédiatement, toutes les 24 heures durant les 4 premiers jours et toutes les semaines par la suite, et ce, aussi longtemps qu'il existe un risque raisonnable de changement de la gravité des blessures. Les dommages à la cornée ou à l'iris qui ne se sont pas résorbés à la fin du septième jour sont considérés comme des blessures graves. On attribue aux lésions une cote numérique qu'on exprime sous forme de cote totale moyenne maximale (CTMM). Ces études peuvent être effectuées lorsqu'une drogue nouvelle risque d'entrer en contact avec les yeux d'animaux d'espèces ciblées ou lorsqu'elle est destinée à une utilisation ophtalmique.

Autrement, les études d'irritation oculaire doivent être réalisées conformément à la Ligne directrice 405 mise à jour de l'OCDE^{14.27}. Les études de corrosion cutanée sur des animaux doivent être menées avant celles d'irritation oculaire. Ces dernières peuvent ne pas être nécessaires si le composé examiné se révèle être très irritant selon d'autres renseignements disponibles.

7.1.2.4.4 Études d'irritation des tissus

Il est possible d'effectuer sur des lapins les études visant à déterminer l'innocuité d'une drogue nouvelle dont l'injection est recommandée. Les observations peuvent notamment porter sur l'étendue et la durée

de l'érythème et de la tuméfaction au site d'injection. Parmi les autres possibles, on compte les observations histopathologiques en référence aux migrations des cellules sanguines.

7.1.2.5 Étude de reproduction et de tératogénéicité^{14.37, 14.38, 14.39}

Ces études peuvent être exigées pour les drogues devant être utilisées chez des animaux en gestation, reproducteurs ou en lactation.

7.1.2.5.1 Études des fonctions de reproduction

Des études sur trois générations sont effectuées afin de pouvoir fournir des renseignements sur la capacité de reproduction des générations parentales, du sevrage à la reproduction et à la lactation, et de la descendance, de la conception au sevrage, à la reproduction et à la lactation. Les effets sur les mères et les fœtus et tous les indices de fertilité habituels doivent être enregistrés.

7.1.2.5.2 Études de tératogénéicité

Il s'agit d'études visant à fournir des données sur le risque qu'une drogue produise ou modifie l'incidence des malformations congénitales chez des animaux de laboratoire. Un examen macroscopique, viscéral et squelettique approfondi des fœtus doit être effectué.

7.1.2.6 Autres études

Cette catégorie d'études comprend des études de cancérogénéicité, des études de mutagénéicité et des études visant à déterminer les effets des drogues analysées sur des systèmes d'organes particuliers. Elles peuvent être exigées, selon la nature et l'utilisation projetée d'une drogue.

7.1.3 Curriculum vitæ des chercheurs

Un curriculum vitæ décrivant les études, l'expérience et les publications doit être présenté pour chaque chercheur chargé des études.

7.2 Études d'innocuité pour les animaux ciblés

Ces études ont pour but de documenter les symptômes et les effets dus à la toxicité de la drogue nouvelle chez les espèces soumises aux essais et pour leurs organes, leurs tissus et leurs fonctions; la dose toxique minimale; la dose maximale sans effet toxique; la marge d'innocuité. Les données requises relativement à l'innocuité pour les espèces animales

ciblées peuvent varier selon la nature des données toxicologiques de base ainsi que selon l'utilisation projetée de la drogue proposée et de l'animal ciblé (espèce indiquée sur l'étiquette). On obtient généralement les données toxicologiques de base grâce à des études sur des animaux de laboratoire. On obtient les données permettant de déterminer l'innocuité de la drogue proposée pour les espèces animales ciblées grâce à des études sur des individus de celle-ci. Pour la conception et la réalisation de ces études, on peut consulter la publication *Target Animal Safety Guidelines for New Animal Drugs*^{14,31}.

7.2.1 Sommaire détaillé

Un sommaire détaillé des études d'innocuité pour les espèces animales ciblées doit être présenté sous la forme d'un exposé factuel et descriptif. Comme les études varient selon les données toxicologiques à réunir et selon l'utilisation projetée de la drogue et de l'animal ciblé, le sommaire doit contenir une analyse et des évaluations séparées pour chaque domaine d'étude.

7.2.2 Rapports de section

Les données doivent être présentées par sections, de manière à grouper les études séparément pour chaque voie d'administration, chaque posologie et chaque espèce animale ciblée.

7.2.2.1 Études de détermination de la marge d'innocuité

La marge d'innocuité (ou index thérapeutique) est le rapport entre la dose efficace (dose optimale) et la dose toxique (dose minimale provoquant des symptômes toxiques). Les études de détermination de la marge d'innocuité doivent être effectuées en utilisant la voie d'administration recommandée chez des animaux sains de chaque espèce animale ciblée et en appliquant des multiples de la dose proposée. Elles doivent être menées pour la durée recommandée du traitement, jusqu'à ce que l'animal ait atteint le stade de mise en marché ou le poids ou l'âge approprié, compte tenu du type de production ou de fonction (p. ex., reproduction ou production de lait, d'œufs ou de fourrure). Les valeurs seuils doivent être établies avant le commencement de l'étude.

Pour la plupart des drogues, il suffira de fournir les données obtenues à la suite de l'administration de 0 (témoin), 1X, 3X et 5X la dose maximale recommandée pendant la durée maximale proposée. Pour les drogues dont la marge d'innocuité est étroite, l'administration aux doses 0, 1X, 1,25X, 1,5X et 2X peut être exigée. Pour les substances pharmaceutiques reconnues pour avoir une marge d'innocuité élevée, les données peuvent être remplacées par celles d'études au cours desquelles le produit pharmaceutique a été administré à des animaux des espèces ciblées à des doses de 10 à 25 fois supérieures au

niveau maximal d'utilisation recommandé et pendant la durée maximale d'emploi (ou 21 jours, pour les drogues devant être administrées à long terme).

L'évaluation des paramètres de réponse à la drogue doit se poursuivre jusqu'à la fin de l'étude. L'évaluation des symptômes de toxicité doit notamment porter sur la consommation d'aliments et d'eau et s'appuyer sur des observations cliniques, des examens physiques, des tests pathologiques cliniques et des examens macroscopiques et histopathologiques.

Il faut décrire les effets des surdoses.

7.2.2.2 Innocuité dans les conditions d'utilisation proposées

Des études d'innocuité contrôlées doivent être menées sur la drogue analysée, au moyen de la formule prévue pour le marché, par la voie d'administration recommandée et dans les conditions d'utilisation proposées. Les animaux servant aux tests doivent respecter les caractéristiques indiquées sur l'étiquette pour ce qui est de l'âge, du poids, du sexe, de l'espèce, du statut reproductif et du type de production. Ces études peuvent être combinées à des études d'efficacité. Le nombre d'animaux testés doit être adéquat pour l'obtention de résultats probants. Les effets indésirables du médicament doivent être surveillés et enregistrés en détail.

Les effets indésirables observés durant les études d'innocuité doivent être mentionnés dans les mises en garde, les précautions à prendre ou les contre-indications formulées sur l'étiquette du ou des produits analysés.

7.2.2.3 Études de drogue topique

On peut utiliser des tests de toxicité normalisés pour les drogues topiques (à application cutanée, ophtalmique, vaginale ou intra-utérine). Il faut tenir compte de facteurs secondaires comme:

- l'accélération ou le retard de la guérison, lorsque le produit est destiné à être appliqué à des blessures;
- les études d'irritation locale réalisées sur des drogues appliquées sur la peau intacte pendant une période prolongée;
- la toxicité systémique, si le produit est considérablement absorbé après une application topique ou s'il risque d'être ingéré en cas de léchage par l'animal.

Pour les produits pharmaceutiques topiques, comme les préparations de trempage des trayons, qui sont administrés pour l'antisepsie de la peau de ces

derniers, il faut prouver l'absence d'irritation de celle-ci et des tétons. On peut consulter la publication *Directives pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des préparations de trempage des trayons*^{14.32}, de la DMV.

7.2.2.4 Études de médicaments administrés par inhalation

Ces études ont pour but de démontrer que la préparation proposée n'est pas toxique lorsqu'elle est administrée par voie respiratoire nasale ou orale pour une durée deux fois plus longue que celle suggérée pour le traitement et lorsqu'elle est répétée au moins deux fois chez le même sujet.

Il faut surveiller les effets indésirables du médicament par la réalisation d'exams physiques, de tests de pathologie clinique et de tests de laboratoire.

7.2.2.5 Études d'irritation des tissus

Il faut présenter les résultats d'études d'irritation des tissus pour les drogues administrées par injection. On doit notamment inclure des observations sur l'inflammation, la tuméfaction et la nécrose ainsi que les résultats de l'examen histopathologique des sites d'injection, avec des mesures avant et après les tests et des preuves photographiques.

Les résultats de ces études doivent être pris en considération lors de l'établissement de la quantité maximale de produit qui est recommandée pour l'administration à chaque site d'injection et de la période nécessaire au retour à un état acceptable des tissus au site d'injection. Les observations peuvent également servir à la rédaction, sur l'étiquette proposée, d'instructions relatives au parage des carcasses.

7.2.2.6 Études d'irritation du pis

Il faut présenter les résultats d'études d'irritation du pis pour les drogues administrées par le canal du trayon. Les études doivent comprendre des observations sur le nombre de cellules somatiques dans le lait, les sécrétions anormales et les signes d'inflammation des glandes mammaires. Ces observations peuvent servir à déterminer l'innocuité des drogues intramammaires chez la vache et le libellé des mises en garde appropriées sur leur étiquette. On peut consulter le document de la DMV qui s'intitule *Directives pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des drogues de perfusion intramammaire contre la mammite*^{14.33}.

7.2.2.7 Étude des fonctions de reproduction

La nature de la drogue ou ses effets sur la reproduction des animaux de

laboratoire peuvent donner une idée du type et de l'ampleur des études de reproduction à entreprendre sur les espèces ciblées.

Si la drogue est recommandée pour les troupeaux de remplacement ou les animaux en âge de se reproduire, des tests ou des études sont exigées pour démontrer son effet sur les fonctions de reproduction des mâles et des femelles. Dans le cas des drogues destinées aux animaux en gestation, il faut fournir les données d'études tératologiques menées sur les espèces ciblées.

Lorsque les données d'études de reproduction ou tératologiques sont exigées mais ne sont pas disponibles, on peut envisager l'inclusion d'une mise en garde sur l'étiquette. Cette mise en garde avertirait l'utilisateur que les études de reproduction et tératologiques n'ont pas été effectuées et que, par conséquent, les effets de la drogue sur la fonction de reproduction des animaux traités sont inconnus.

7.2.2.8 Études d'innocuité clinique

Les études d'innocuité clinique permettent d'obtenir des preuves de l'innocuité de la drogue dans des conditions et des situations réelles d'utilisation sur le terrain qu'on ne trouve pas lors des études de toxicité. Les études d'innocuité clinique sont normalement combinées aux études d'efficacité clinique.

Tous les effets indésirables qui se sont manifestés au cours de l'utilisation clinique de la drogue doivent être bien documentés. Ils doivent être analysés individuellement quant à leur incidence, à leur gravité, à leurs rapports avec la posologie et à d'autres facteurs liés à l'occurrence, à la prévention et à la gestion de l'effet concerné. Les effets indésirables observés durant les études d'efficacité doivent être pris en compte lors de la rédaction des mises en garde et des contre-indications sur l'étiquette de la drogue analysée.

7.2.2.9 Données de pharmacovigilance

La présentation doit faire état des réactions indésirables signalées parmi les données d'utilisation selon l'expérience qui ont été recueillies dans d'autres pays. Il faut mettre en tableaux la totalité des effets secondaires et des expériences indésirables, y compris les interactions médicamenteuses et les conclusions anormales de tests en laboratoire, que le fabricant juge ou non que les effets signalés sont liés à la drogue.

7.2.3 Curriculum vitæ des chercheurs

Un curriculum vitæ décrivant les études, l'expérience et les publications doit être

présenté pour chaque chercheur chargé des études.

8. PARTIE IV. EXIGENCES RELATIVES À L'EFFICACITÉ

Les études d'efficacité doivent démontrer l'efficacité du produit analysé en fournissant des preuves substantielles obtenues de l'utilisation clinique du produit chez les espèces animales ciblées, selon les recommandations de l'étiquette. Les directives sur l'efficacité que renferme le présent document sont de nature générale. Il faut obtenir au cas par cas les directives de la DEC au sujet de l'efficacité de catégories ou de classes particulières de médicaments vétérinaires, p. ex., les médicaments utilisés à des fins de production animale, les médicaments contre la mammite, les médicaments antimicrobiens, les médicaments antiparasitaires, les médicaments destinés à l'aquaculture, les médicaments à utilisation concomitante, les médicaments en préparations fixes, les médicaments génériques, les médicaments hormonaux, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et les médicaments affectant le système nerveux central.

8.1 Sommaire détaillé

Il faut présenter un sommaire détaillé des études d'efficacité qui fournisse des descriptions factuelles et concises des résultats de tests. Toutes les données doivent être communiquées d'une manière suffisamment détaillée. La totalité des analyses statistiques doivent être effectuées selon les méthodes appropriées.

8.2 Rapports de section

Les données doivent être présentées en sections d'une manière telle que les études sont groupées séparément pour chaque voie d'administration, chaque posologie et chaque espèce animale ciblée.

8.2.1 Études microbiologiques

Pour les drogues antimicrobiennes nouvelles, il faut effectuer des études microbiologiques qui doivent fournir les renseignements suivants:

- ▶ le spectre antimicrobien de chaque ingrédient actif antimicrobien de la préparation;
- ▶ la ou les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de chaque ingrédient actif antimicrobien de la préparation pour plusieurs isolats cliniques ou souches étalons de laboratoire des agents infectieux indiqués sur l'étiquette;
- ▶ la ou les concentrations bactéricides minimales (CBM) de chaque ingrédient actif antimicrobien de la préparation pour plusieurs isolats cliniques ou souches étalons de laboratoire des agents infectieux indiqués sur l'étiquette;
- ▶ les études physiologiques visant à déterminer les actions bactériostatiques ou bactéricides de la ou des drogues sur les cellules microbiennes ciblées;
- ▶ les études de l'incidence et du développement de la résistance des microorganismes

ciblés aux ingrédients actifs antimicrobiens de la drogue;

- les études montrant l'absence de résistance croisée des microorganismes ciblés aux agents antimicrobiens autres que ceux présents dans la préparation;
- les interactions entre agents antimicrobiens dans la préparation.

8.2.2 Études en laboratoire

Il faut présenter les résultats de toutes les études en laboratoire qui démontrent l'activité de la substance pharmaceutique ou de la préparation de drogue analysée pour les états pathologiques (maladies) indiqués et qui ont été effectuées sans le recours à des animaux vivants.

8.2.3 Études d'efficacité à l'aide de modèles animaux

Il faut présenter les résultats de toutes les études d'efficacité qui ont été réalisées sur des animaux autres que les espèces animales ciblées.

8.2.4 Études de pharmacologie clinique

Pour les besoins de la présente ligne directrice, on peut limiter les études de pharmacologie clinique à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamique de la substance pharmaceutique chez les espèces animales ciblées. Ces études doivent être conçues pour déterminer:

- les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) de la substance testée;
- les actions pharmacologiques de la substance testée par rapport à l'utilisation projetée.

8.2.4.1 Études pharmacocinétiques

Ces études visent à obtenir des renseignements de base sur les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion de la substance testée chez les espèces cibles. Elles doivent servir à déterminer:

- la demi-vie ($T_{1/2}$): temps mis par une concentration de drogue à diminuer de moitié;
- le volume de distribution apparent (V_d): volume de liquide que la drogue occuperait si elle était également distribuée dans ce volume à la concentration mesurée dans le plasma;
- la biodisponibilité (F ou f): taux et ampleur du transfert de la drogue de sa forme posologique au site d'action;
- la clairance (CL): phénomène d'élimination de la drogue du corps, exprimé en volume de liquide duquel la substance pharmaceutique est entièrement

éliminé par unité de temps.

8.2.4.2 Études de biodisponibilité

Une étude de concentration sanguine (ou du liquide organique ou des tissus) doit être effectuée lorsque l'absorption de la drogue analysée suffit à mesurer sa concentration dans le sang (ou d'autres liquides organiques appropriés ou les tissus) et que l'absorption systémique est pertinente à l'action de la drogue. Les résultats d'une telle étude doivent servir à évaluer le taux et l'étendue de la disponibilité de la ou des substances pharmaceutiques dans la circulation à la suite de son administration sous une forme posologique donnée. Voici les paramètres de mesure à prendre en considération, exprimés en unités appropriées : la concentration maximale (C_{\max}), le temps pour atteindre la concentration maximale (T_{\max}) et l'aire sous la courbe de concentration (ACC). Les résultats de ces études peuvent être utilisés pour déterminer le dosage de la drogue analysée ou pour la comparer avec des produits pharmaceutiques similaires ou identiques.

8.2.4.3 Études pharmacodynamiques

Ces études sont effectuées pour démontrer les activités pharmacologiques primaires et secondaires. L'activité pharmacologique ou thérapeutique primaire sert de fondement primaire aux essais cliniques. Les actions pharmacologiques secondaires peuvent se rapporter à l'utilisation prévue ou aux effets indésirables de la drogue nouvelle. Elles sont susceptibles de déterminer la nécessité des études de tolérance, des études de marge d'innocuité et du contrôle particulier des essais cliniques réalisés pour établir les effets secondaires potentiels chez les espèces animales ciblées, le mode d'emploi du produit ou les mises en garde devant figurer sur l'étiquette du produit analysé.

Des études doivent être menées afin de déterminer une relation quantitative dose-réponse pour la drogue analysée et, s'il y a lieu, pour une substance témoin. Les effets souhaités et indésirables du médicament doivent être évalués du point de vue des doses tolérables et, peut-être, du calcul d'un indice thérapeutique pour l'animal ciblé.

8.2.5 Études de détermination des doses

8.2.5.1 Études de la dose optimale

Ces études ont pour objectif de déterminer une dose optimale qui soit efficace pour la prévention, le traitement ou le contrôle de la condition (maladie ou autre état) indiquée sur l'étiquette proposée. Elles doivent se faire aux

niveaux 0, <1X, 1X et >1X de la dose proposée du médicament à utiliser dans les études d'efficacité clinique. Si possible, une drogue mise en marché et dont les allégations sont similaires peut servir de témoin positif. Ces études peuvent être menées sur des animaux atteints de maladies induites expérimentalement ou d'origine naturelle. Le nombre d'animaux choisis doit être suffisamment grand pour permettre des comparaisons statistiques significatives.

8.2.5.2 Études de provocation

Ces études ont pour objectif de déterminer si la drogue proposée est efficace pour les indications recommandées dans des conditions expérimentales d'exposition à l'infection. Elles doivent se faire aux niveaux 0, <1X, 1X et >1X de la dose proposée du médicament à utiliser dans les études d'efficacité clinique. Si possible, une drogue mise en marché et dont les allégations sont similaires peut servir de témoin positif. Pour les allégations concernant le traitement, il faut administrer la drogue aux animaux à la suite de l'apparition des symptômes cliniques. Pour les allégations concernant la prévention, il faut le faire avant ou au moment de l'exposition expérimentale aux organismes de provocation.

8.2.6 Études de confirmation de la dose

8.2.6.1 Études de base (clés)

On doit inclure dans la PDN les informations obtenues à la suite d'études de base réalisées afin de déterminer l'efficacité, les propriétés et les conditions d'utilisation de la drogue. Les études de base doivent être effectuées par des chercheurs (experts cliniques) compétents sur des races domestiques des espèces ciblées, dans un contexte canadien ou similaire quant au climat et à la gestion, en employant les doses recommandées avec la préparation et les indications proposées.

Par exemple, dans un test contrôlé visant à évaluer l'efficacité d'un médicament antiparasitaire, des animaux parasités naturellement ou artificiellement sont répartis au hasard en deux groupes de traitement : un groupe traité et un groupe témoin non traité (ou traité par placebo). Après une période prédéterminée, on pratique une nécropsie sur les animaux et on récupère, identifie et compte les parasites. L'efficacité de la drogue est ensuite déterminée en comparant le nombre de parasites restant dans les animaux traités avec celui de parasites prélevés dans les animaux témoins, en utilisant une ou des procédures statistiques appropriées.

8.2.6.2 Études cliniques

Il faut présenter des preuves substantielles provenant d'études cliniques pour appuyer la détermination de l'efficacité des indications proposées. Chaque étude doit comporter des renseignements sur les chercheurs (experts cliniques), le lieu de l'étude, les installations, le nombre d'animaux, les critères d'inclusion et d'exclusion des animaux, des groupes ou des groupes échantillons répétés, le sexe et l'âge des animaux, leur type, le diagnostic, les procédures et les tests de diagnostic, la formulation pharmaceutique, la posologie, les critères d'efficacité, les taux de morbidité et de mortalité, la description et la cotation des lésions, la durée des études, les résultats, la description des effets indésirables, les procédures statistiques employées, les conclusions et les interprétations.

Les études de cas individuel doivent être rassemblées par allégation et par expert clinique. Toutes les études de cas et les autres données brutes d'une étude doivent être incluses vers la fin du rapport consacré à celle-ci.

Toutes les données provenant d'expériences individuelles doivent être adéquatement résumées et analysées selon des procédures statistiques appropriées. Il faut inclure une analyse statistique groupée des données provenant des études conçues spécialement pour le groupage. La décision d'accepter ou de rejeter l'hypothèse nulle doit reposer sur un niveau de probabilité de 5 p. 100 ($P < 0,05$). Il faut fournir des renseignements détaillés sur la méthodologie statistique employée, y compris les programmes informatiques, ou inclure des renvois à cet égard.

Il est aussi nécessaire de décrire la méthode de traitement des observations manquantes ou l'exclusion d'animaux des études menées sur des groupes alimentés collectivement et la méthode utilisée pour ajuster la prise alimentaire. Il faut expliquer pourquoi des données ont été exclues d'une étude terminée ou en cours.

8.2.7 Études d'efficacité supplémentaires à l'appui des présentations

Il s'agit d'études qui utilisent une formulation pharmaceutique jugée très différente de celle qu'on prévoit commercialiser au Canada ou qui sont effectuées ailleurs dans des conditions climatiques ou de production qu'on estime représenter insuffisamment les conditions au Canada.

8.2.8 Données de pharmacovigilance

La présentation doit faire état des réactions indésirables signalées parmi les données d'expérience de l'utilisation qui ont été recueillies dans d'autres pays. Il faut mettre en tableaux la totalité des expériences indésirables, que le fabricant juge ou non que les effets signalés sont liés à la drogue.

8.3 Curriculum vitæ des chercheurs

Un curriculum vitæ décrivant les études, l'expérience et les publications doit être présenté pour chaque chercheur chargé des études.

9. PARTIE V. EXIGENCES RELATIVES À L'INNOCUITÉ HUMAINE

Cette partie de la PDN traite des drogues utilisées chez les animaux destinés à la consommation. Cependant, les données de base sur la toxicité obtenues de tests menés sur des animaux de laboratoire servent à étoffer les données requises à l'appui des analyses de l'innocuité des résidus des médicaments chez les animaux destinés à la consommation. Dans certaines circonstances, il faudra peut-être évaluer l'innocuité microbiologique de produits antimicrobiens vétérinaires dont l'emploi est prévu chez des animaux qui ne sont pas destinés à la consommation.

Avant qu'une nouvelle drogue devant être utilisée chez des animaux destinés à la consommation puisse être vendue au Canada, les fabricants sont légalement tenus de soumettre des preuves scientifiques démontrant qu'elle a été soigneusement évaluée quant à l'innocuité des résidus de médicaments dans les viandes et autres produits alimentaires destinés à la consommation humaine. Par ailleurs, l'évaluation de l'innocuité microbiologique est considérée comme un aspect clé des exigences relatives à l'innocuité humaine des antimicrobiens vétérinaires.

9.1 Études de toxicité sur des animaux de laboratoire

Les études de toxicité servent à déterminer les effets toxiques des drogues vétérinaires ou de leurs métabolites sur des espèces animales de laboratoire, habituellement des rongeurs et des non-rongeurs (p. ex., des chiens), de manière à pouvoir effectuer des extrapolations adéquates qui permettent d'estimer les risques potentiels que représentent les résidus de drogues vétérinaires pour les consommateurs d'aliments d'origine animale. Toutes les études de toxicité menées sur des animaux de laboratoire, sauf les tests de mutagénéité, qui sont présentées à l'appui des analyses de l'innocuité, pour les humains, des drogues employées sur des animaux destinés à la consommation doivent être réalisées au moyen de la voie orale d'administration. Les données produites grâce aux études de toxicité servent à établir le niveau sans effet observé (NSEO) chez l'espèce ou la souche la plus sensible. On utilise ensuite le NSEO pour calculer la dose journalière admissible (DJA) pour la drogue étudiée ou ses métabolites, en appliquant un facteur de sécurité approprié.

Il est recommandé d'effectuer toutes les études de toxicité conformément aux lignes directrices et aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) approuvées par l'OCDE (site Web : www.ocde.org).

Des exigences spécifiques aux études de toxicité peuvent varier selon la classe des médicaments vétérinaires et l'étendue de leur utilisation projetée.

9.1.1 Sommaire détaillé

Un sommaire détaillé de toutes les études de toxicité doit être fourni sous la forme d'un tableau contenant ce qui suit:

- a) l'espèce, le nombre, le sexe, l'âge, le poids et la lignée des animaux;
- b) les renseignements sur les formes posologiques;
- c) les voies d'administration;
- d) le régime de traitement;
- e) la durée des traitements;
- f) les paramètres évalués;
- g) les observations significatives; et
- h) les conclusions.

Les dates des études et le nom des laboratoires qui les ont effectuées doivent être mentionnés. Toutes les données doivent être présentées à un niveau de détail suffisant et comporter des références croisées aux rapports de section. Les données de toutes les études de toxicité menées sur le médicament ou ses métabolites doivent être fournies dans la présentation.

9.1.2 Rapports de section

Les exigences spécifiques peuvent varier selon le niveau d'exposition au médicament et(ou) à sa formulation proposée. En règle générale, les études de toxicité s'inscrivent dans l'une des catégories suivantes:

- a) *Subchronique*: administration répétée sur une durée de 3 à 12 mois;
- b) *Chronique*: administration répétée sur une période de 12 à 24 mois minimum;
- c) *Études spéciales*: comprennent toutes les études de reproduction, de tératogénicité, de génotoxicité, de cancérogénicité, de pharmacologie, d'immunotoxicité, de neurotoxicité et hormonales chez les primates, etc.

9.1.2.1 Études de toxicité orale subchronique

Les études de toxicité orale subchronique sont conçues pour déterminer les effets indésirables des substances pharmaceutiques lorsqu'elles sont administrées régulièrement à doses répétées (à des niveaux minimum de trois doses) sur des périodes de trois mois, pouvant aller jusqu'à 12 mois. Le but de ces études est de caractériser la toxicité des substances et d'en établir le (NSEO). Ces études sont habituellement menées par voie orale sur deux espèces animales, l'une appartenant à l'ordre des rongeurs et l'autre à un autre ordre de mammifères (p. ex., chien). Au minimum 20 sujets (10 de chaque sexe) par traitement et au moins trois doses de traitement sont utilisées : une dose élevée qui produit des effets toxiques mais sans causer plus de 10 % de

mortalité, une dose moyenne et une faible dose qui ne produit aucun effet toxique apparent. **Tous les animaux traités doivent être exposés au produit analysé sept jours sur sept, pendant 90 jours consécutifs (trois mois) au moins.** Un groupe de contrôle formé du nombre d'animaux requis par sexe doit aussi être constitué.

Les animaux sont observés tous les jours afin de déceler les signes cliniques de toxicité. Le poids vif et la consommation alimentaire des sujets sont enregistrés quotidiennement ou toutes les semaines chez tous les animaux. Des déterminations hématologiques et de chimie clinique ainsi que des analyses d'urine sont effectuées avant, au milieu et à la fin de la période de test. Des nécropsies et des examens histopathologiques des organes et des tissus sont effectués sur les sujets morts prématurément et sur tous les animaux survivants à la fin de l'étude.

Pour plus de renseignements sur les études de toxicité orale subchronique, veuillez consulter les lignes directrices 408^{14.28} et 409^{14.29} de l'OCDE.

9.1.2.2 Études de toxicité chronique

Des études de toxicité chronique sont effectuées pour évaluer la toxicité cumulative d'un médicament. L'objectif est de déterminer les effets d'une substance pharmaceutique chez des rongeurs et sur une espèce de non-rongeur, à la suite d'une exposition orale prolongée et répétée sur une période minimale d'un an. Ces études se font de la même manière que les études sub-chroniques, sauf que la période d'exposition est plus longue. Comme il existe une possibilité d'exposition à vie aux résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés à la consommation humaine, les études de toxicité chronique chez les rongeurs se font habituellement sur une période de deux ans et, chez les espèces autres que les rongeurs, sur une période d'un an ou plus. Idéalement, la conception et la conduite des études doivent permettre de détecter la toxicité générale y compris les effets neurologiques, physiologiques, biochimiques et morphologiques dus à l'exposition.

Il est recommandé de constituer trois groupes pour chaque sexe pour tester trois niveaux de dose et un groupe témoin pour chaque sexe et d'administrer la dose la plus élevée susceptible de produire des symptômes cliniques de toxicité chez les animaux traités. Chacun des trois groupes testés et le groupe témoin doivent contenir au moins 50 animaux de chaque sexe. **Tous les animaux traités doivent être exposés au produit analysé sept jours sur sept, pendant la durée de l'étude.**

Pour plus de renseignements sur les études de toxicité chronique, veuillez consulter la ligne directrice 452^{14.30} de l'OCDE. Veuillez aussi voir la

section 9.1.2.4 de la présente ligne directrice.

9.1.2.3 Études de cancérogénicité

Les études de cancérogénicité doivent être menées dans les conditions suivantes:

- 1) une batterie de tests de mutagénicité qui sont positifs;
- 2) il existe une similarité structurelle étroite entre le composé testé et un cancérogène connu;
- 3) l'examen histopathologique des données d'études de toxicité sub-chronique et chronique indique que le produit testé pourrait avoir des effets cancérogènes.

Les objectifs à long terme des études de cancérogénicité sont d'observer la formation possible chez les animaux testés de lésions néoplasiques au cours de l'exposition à diverses doses du produit pharmaceutique à l'essai administrées par voie orale et ce, durant une période de temps représentant une partie importante de la durée de vie normale des animaux. De telles études nécessitent une planification et une documentation soigneuses du schéma expérimental, une norme élevée applicable à la pathologie ainsi qu'une analyse statistique non biaisée. Il est nécessaire que la durée du test de cancérogénicité soit effectuée sur la plus grande partie de la durée de vie normale des sujets utilisés, c.-à-d. 24 mois pour les rats et 18 à 24 mois pour les souris. **Tous les animaux traités doivent être exposés au produit analysé sept jours sur sept, pendant la durée de l'étude.**

Il est recommandé que l'étude d'une substance pharmaceutique soit conduite sur deux espèces de rongeurs en utilisant l'administration par voie orale (dans le régime alimentaire) de la substance en question. Il est essentiel que le traitement commence chez de jeunes animaux et se poursuive sur la durée entière de l'étude, en raison de la longue période de latence requise pour l'induction et la manifestation des tumeurs.

En ce qui a trait aux évaluations des risques, les tests doivent être menés sur trois groupes d'animaux pour trois niveaux de dose, en plus du groupe témoin concomitant. Chacun des quatre groupes doit comprendre au moins 50 sujets de chaque sexe. Le niveau de dose optimale doit être suffisamment élevé pour causer des signes de toxicité minimale sans altérer de façon significative la durée de vie normale des sujets en raison d'effets autres que les tumeurs. La dose la plus faible ne doit pas compromettre la croissance, le développement et la longévité normaux de l'animal. Elle ne doit pas non plus causer l'apparition d'autres signes de toxicité dus au produit pharmaceutique. La dose moyenne doit se situer approximativement au point milieu des doses optimale et minimale.

L'évaluation des résultats des tests de cancérogénicité dépend de l'ampleur et de la précision de l'examen des changements morphologiques des organes et des tissus des animaux traités et témoins. Bien qu'un examen pathologique, même s'il est bien mené, ne puisse pas compenser une épreuve biologique (bioessai) mal conçue ou mal faite, un examen pathologique inadéquat peut aussi diminuer ou annuler la valeur d'une expérience bien conduite. Le poids de la preuve fournie par des épreuves biologiques dépend du nombre de tissus examinés. L'absence d'effets cancérogéniques dans une étude ne peut pas être déterminée, à moins que tous les systèmes d'organes ne soient examinés macropathologiquement chez tous les animaux et que toutes les lésions macropathologiques suspectes visibles soient examinées au microscope. Un examen doit être effectué pour corrélérer l'observation macropathologique et les observations microscopiques.

Les critères selon lesquels un produit pharmaceutique peut être défini comme cancérogène dans l'évaluation des résultats de tests biologiques chroniques sont les suivants:

- 1) augmentation de l'incidence des tumeurs par comparaison aux animaux témoins non traités;
- 2) augmentation de l'incidence des tumeurs par comparaison aux données de contrôle historiques;
- 3) développement des tumeurs plus tôt que chez les animaux témoins (délai d'apparition des tumeurs); et
- 4) occurrence de types de tumeurs qui ne s'observent habituellement pas chez des animaux témoins non traités.

Pour plus de renseignements sur les études de cancérogénicité, veuillez consulter la directive GL 28^{14,34} de la VICH et la ligne directrice 451^{14,35} de l'OCDE. Veuillez aussi voir la section 9.1.2.4 de la présente ligne directrice.

9.1.2.4 Études combinées de toxicité chronique et de cancérogénicité

Il est recommandé de mener des études combinées de toxicité chronique et de cancérogénicité sur une espèce, généralement, le rat. L'objectif est d'obtenir des données pour déterminer les effets d'un produit pharmaceutique analysé qui, autrement, aurait été obtenues à partir d'études distinctes de cancérogénicité ou de toxicité chronique. **Tous les animaux traités doivent être exposés au produit analysé sept jours sur sept, pendant la durée de l'étude.** En plus des trois niveaux de dose et d'un groupe témoin concomitant, chaque groupe contenant au moins 50 animaux par sexe, les présentes directives recommandent la constitution de trois groupes de traitement satellites de 10 animaux par sexe. Alors que la dose la plus élevée pour la phase de cancérogénicité ne devrait pas causer d'effet toxique, la dose la plus

élevée du groupe de traitement satellite devrait être choisie en vue de causer une toxicité apparente, sans toutefois causer une mortalité excessive. Ces groupes satellites doivent être retenus dans l'étude pendant 12 mois au moins. Ces animaux sont ensuite sacrifiés pour déterminer la pathologie liée au produit pharmaceutique testé, sans complications dues à des modifications gériatriques. Les trois autres groupes et le groupe témoin doivent être traités selon les directives sur la cancérogénicité. Il est aussi recommandé dans les présentes directives, d'observer périodiquement les symptômes, l'apparition et la progression des effets toxiques, d'effectuer des tests hématologiques et sur la fonction des organes, ainsi que des examens cliniques afin de détecter d'éventuels changements neurologiques et oculaires.

Pour plus de renseignements sur les études combinées de toxicité chronique et de cancérogénicité, veuillez consulter la ligne directrice 453^{14.36} de l'OCDE.

9.1.2.5 Études de reproduction sur plusieurs générations

Ces études sont destinées à fournir des renseignements généraux sur les effets du produit pharmaceutique étudié sur la fonction gonadique, sur le cycle oestral, les paramètres relatifs au sperme adulte, le comportement à l'accouplement, la conception, la parturition, la lactation, le sevrage, la croissance et le développement des progénitures. L'étude peut aussi fournir des renseignements sur les effets du produit pharmaceutique analysé sur la morbidité néonatale, la mortalité et les données préliminaires de tératogénèse et servir de guide pour d'autres tests spéciaux subséquents. Le produit analysé doit être administré par voie orale.

Pour plus de détails sur les études de reproduction, veuillez consulter la directrice GL22^{14.37} de la VICH et la ligne directrice 416^{14.38} de l'OCDE.

9.1.2.6 Test de tératogénicité

L'objet de ce test est de générer des données en vue de déterminer les effets d'un produit pharmaceutique analysé administré à la mère durant le développement de la progéniture *in utero*. Le traitement oral doit commencer assez tôt et se prolonger sur une période suffisamment longue pour comprendre le stade d'organogénèse (c.-à-d. 6 à 15 jours chez le rat et 7 à 18 jours chez le lapin).

Un tel test peut aussi être effectué parallèlement à une étude de reproduction sur plusieurs générations, en autant que les foetus soient exposés de façon continue au stade de l'organogénèse. Il est recommandé ici que le produit pharmaceutique analysé soit administré en doses graduelles à un régime d'une dose par groupe, pour une période couvrant au moins le stage de la gestation

durant laquelle se produit l'organogénèse, à plusieurs groupes d'animaux expérimentaux gravides. Les foetus sont prélevés par césarienne un jour avant le moment prévu de la mise bas. Les foetus vivants sont pesés et la moitié de chaque portée est examinée en vue d'y déceler d'éventuelles anomalies squelettiques, et l'autre moitié, pour examiner d'éventuelles anomalies des tissus mous.

Pour plus de renseignements sur les études de tératogénéicité, veuillez consulter la ligne directrice 414^{14.39} de l'OCDE.

9.1.2.7 Études à court terme menées dans le cadre d'études de toxicité génétique

Les tests de toxicité génétique sont utilisés pour déterminer la capacité des produits chimiques de causer des modifications moléculaires dans l'ADN ou des modifications de structure ou numériques des chromosomes cellulaires. Ces tests sont effectués pour deux raisons distinctes: 1) déterminer le potentiel de cancérogénicité des produits chimiques; ou 2) établir si la substance chimique peut induire des dommages génétiques héréditaires.

Les tests utilisés pour évaluer la toxicité génétique sont nombreux et comportent des épreuves *in vitro* utilisant des microorganismes et des cellules d'animaux multicellulaires, ainsi que des épreuves *in vivo* sur des insectes, des plantes et des mammifères. Les tests *in vitro* et *in vivo* peuvent être caractérisés et groupés sur la base des résultats finaux obtenus. Actuellement, les épreuves de toxicité génétique peuvent se répartir en trois groupes principaux: 1) mutations directes et inverses [p. ex. mutations ponctuelles, mutations de délétion, etc.]; 2) épreuves de clastogénicité servant à détecter les modifications structurelles et numériques des chromosomes [p. ex., aberrations chromosomiques, micronoyaux, etc.]; et 3) épreuves permettant d'identifier les dommages causés à l'ADN [p. ex., cassures de brins d'ADN, synthèse non prévue d'ADN, etc].

Pour plus de renseignements sur les études de toxicité génétique, veuillez consulter la directive GL 23^{14.40} de la VICH et les lignes directrices 471, 473, 474, 476, 479, 482 et 486^{14.41-14.47} de l'OCDE.

9.1.2.8 Études pharmacologiques

Il est possible qu'il soit nécessaire de mener des études pharmacologiques spéciales sur des animaux de laboratoire dans les cas où l'ingrédient actif du produit analysé a des effets pharmacologiques prononcés et que le NSEO déterminé pour ces effets est bien plus petit que le NSEO toxicologique le plus sensible.

9.1.2.9 Études d'immunotoxicité

Les manifestations toxicologiques chez les animaux expérimentaux durant des études de toxicité à doses répétées doivent comprendre les effets sur le système immunitaire et ces effets doivent faire l'objet de tests spécifiques adéquats.

9.1.2.10 Études de neurotoxicité

Les études de neurotoxicité des produits susceptibles d'avoir des effets potentiels indésirables sur les systèmes nerveux doivent être menées adéquatement. De tels produits comprennent les avermectines, les pyréthroïdes, les organophosphates et les carbamates. Des études visant à déterminer les niveaux de cholinestérase dans le sang, le plasma sanguin et le cerveau des animaux de laboratoire sont nécessaires pour évaluer les effets neurotoxiques des organophosphates et des carbamates. Les tests sur les effets neurotoxiques retardés des organophosphates doivent être effectués sur des poules.

Pour plus de renseignements, veuillez consulter les lignes directrices 424^{14.48} et 426^{14.49} de l'OCDE.

9.1.2.11 Études hormonales chez les primates

Pour certains produits hormonaux, on peut exiger une étude de 180 jours sur des singes rhésus ou d'autres primates anthropoïdes convenables (au moins six femelles par traitement). Les singes ne doivent pas avoir été exposés auparavant à des produits hormonaux. L'étude doit établir une dose qui n'engendre aucune réponse hormonale observée. Elle doit aussi évaluer l'effet de la substance testée sur l'ovulation, la durée du cycle menstruel et les modifications de concentration dans le sang des gonadotrophines (hormone lutéinisante, hormone folliculo-stimulante) et des hormones stéroïdes sexuelles (estradiol, œstrone et progestérone).

9.1.2.12 Observations chez les humains

Il faut fournir, pour examen, l'évaluation de l'innocuité de l'ingrédient actif qui découle d'études épidémiologiques, pharmacologiques et toxicologiques et d'études cliniques sur des humains.

9.1.2.13 Autres études

En plus des études de toxicité animale décrites ci-dessus, d'autres études spéciales peuvent être exigées pour obtenir des renseignements sur des effets

spécifiques qu'aurait le médicament sur des systèmes particuliers tels que systèmes cardio-vasculaire, rénal, hépatique, endocrinien, nerveux central et immunitaire.

9.2 Études d'innocuité microbiologique

Dans la présente section de la partie consacrée aux exigences relatives à l'innocuité humaine, on renseigne sur les données exigées pour la démonstration de l'innocuité microbiologique d'un produit pharmaceutique. La présente section traite des produits pharmaceutiques antimicrobiens ainsi que des produits contenant des bactéries, p. ex., des produits microbiens administrés directement par voie orale.

9.2.1 Produits antimicrobiens vétérinaires

La présente section traite des produits pharmaceutiques antimicrobiens (y compris les antibactériens, les antiparasitaires et les antiviraux). Cependant, l'information contenue dans la présente ligne directrice vise plus souvent les produits antibactériens. Les promoteurs qui soumettent des demandes concernant d'autres produits antimicrobiens voudront sans doute consulter la Direction pour obtenir les exigences particulières à leur présentation.

L'incidence de l'utilisation de produits antimicrobiens chez les animaux destinés à la consommation sur le développement et le risque d'amplification et de dissémination de pathogènes bactériens humains qui résistent aux antimicrobiens est considérée comme l'un des principaux aspects de l'examen axé sur l'innocuité humaine.

La présente ligne directrice a pour objectif de faire en sorte que le promoteur fournisse les renseignements nécessaires à l'évaluation de l'incidence potentielle de l'utilisation de produits antimicrobiens vétérinaires sur le développement de la résistance aux antimicrobiens des bactéries d'origine animale, qui risque d'avoir des conséquences pour la thérapie antimicrobienne en médecine vétérinaire et humaine. L'une des recommandations du *Comité consultatif sur l'utilisation vétérinaire des antimicrobiens et leur impact sur la résistance et la santé humaine*^{14.50} est d'effectuer une évaluation, axée sur le risque, des effets potentiels sur la santé humaine de toutes les utilisations d'antimicrobiens chez les animaux destinés à la consommation. La présente ligne directrice met l'accent sur une approche de l'analyse préliminaire du risque et décrit les données exigées pour l'évaluation des possibilités du développement de la résistance aux bactéries ou de la résistance croisée aux produits antimicrobiens vétérinaires chez les espèces ciblées, dans les conditions proposées d'emploi du produit, ainsi que l'évaluation des possibilités de transmission aux humains de la bactérie résistante ou des déterminants de la résistance.

9.2.2 Rapports de section

En général, les études d'innocuité microbiologique exigées pour l'évaluation de l'innocuité humaine d'un produit antimicrobien vétérinaire doivent comprendre les rapports de section suivants. Cependant, les exigences particulières peuvent varier selon l'importance de l'antimicrobien proposé pour la médecine humaine ou selon le mode d'utilisation de la préparation. Il est entendu que certaines des études dont il est question dans la présente section peuvent être identiques à celles qui doivent être effectuées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du produit chez les espèces animales ciblées. Dans ce cas, il faut faire renvoi à ces études.

9.2.2.1 Renseignements sur les produits antimicrobiens

Les renseignements suivants doivent être inclus dans cette section:

- le nom commun, le nom chimique et la structure chimique de la drogue;
- le nom du fabricant, des renseignements sur la personne-ressource et distributeur canadien;
- la classe de l'antimicrobien;
- des renseignements sur le mécanisme d'activité (rapports publiés et(ou) études spécifiques entreprises par le promoteur);
- la caractérisation du produit (c.-à-d. bactériostatique ou bactéricide).

9.2.2.2 Spectre d'activité des antimicrobiens

Le test de susceptibilité antimicrobienne doit être effectué selon des méthodes normalisées comportant des méthodes appropriées de contrôle de la qualité et décrit quantitativement de manière à faciliter la comparaison des résultats. Les données issues de tests de concentration minimale inhibitrice (CMI) effectués sur une variété de microorganismes ou tirées d'études documentaires (note de la traduction : il s'agit ici et dans le texte qui suit de documents publiés) doivent être fournies pour pouvoir déterminer le spectre d'activité de l'antimicrobien.

- Les données doivent être présentées de manière à mettre en lumière les CMI de pathogènes dans les aliments et de bactéries commensales. Elles peuvent être tirées d'études menées par le promoteur ou extraites d'études documentaires. Selon le spectre d'activité, les organismes appropriés peuvent être:
 - des pathogènes alimentaires : *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* O157:H7;
 - d'autres bactéries alimentaires : *E. coli*, *Enterococcus* spp.
- Les souches ou isolats utilisés doivent présenter une susceptibilité normale (c.-à-d. ceux qui n'exhibent pas de profil de susceptibilité inhabituel) et qui ne sont pas déjà isolés par pression de sélection.

- L'information sur les CMI qui concerne les agents pathogènes des espèces animales ciblées (selon l'indication inscrite sur l'étiquette) peut être obtenue dans la section de la présentation qui traite de l'efficacité clinique.
- Les espèces bactériennes et les stéréotypes pertinents doivent être isolés sur les espèces ciblées.

9.2.2.3 Administration des antimicrobiens

Les renseignements sur l'administration du produit antimicrobien, qu'il soit administré sur un sujet ou à l'ensemble d'un troupeau, la durée et la voie d'administration doivent être fournis pour faciliter la détermination du potentiel du produit de susciter le développement de résistance des organismes pathogènes ou de la flore bactérienne normale de animaux traités et le potentiel de transmission de la résistance aux autres animaux.

9.2.2.4 Études de résistance aux antimicrobiens

9.2.2.4.1 Mécanisme de résistance

La résistance à un antimicrobien donné peut être inhérente à l'espèce ou au genre bactérien (résistance intrinsèque ou naturelle) ou acquise par quelques souches d'une espèce habituellement susceptible à l'antimicrobien analysé (résistance acquise). Les renseignements sur le mécanisme de résistance et sur la base génétique moléculaire de la résistance au antimicrobien analysé peuvent provenir de recherches documentaires ou d'études effectuées par le promoteur. Des renseignements sur des produits analogues de la même classe que le médicament analysé doivent être fournis en l'absence de données sur le produit pharmaceutique.

Au besoin, les promoteurs doivent fournir dans cette section des renseignements sur les profils de résistance des microorganismes pertinents découverts à l'utilisation du produit proposé ailleurs dans le monde et/ou au Canada. Cela comprend les modifications apportées à la CMI d'antimicrobiens contre les isolats de microorganismes pertinents collectés sur des cas cliniques, dans le cadre d'essais sur le terrain ou d'autres utilisations de l'antimicrobien.

9.2.2.4.2 Transfert des gènes de résistance aux antimicrobiens

Le taux estimé de développement de la résistance ou des renseignements sur l'occurrence ou l'absence de transfert et le taux de

transfert des gènes de résistance à produire ici peuvent être extraits de documents pertinents ou d'études effectuées par le promoteur. Un protocole reconnu à l'échelle internationale peut être utilisé dans la conduite d'études spécifiques visant à évaluer l'occurrence du transfert génétique. Le promoteur doit utiliser des agents pathogènes d'espèces animales ciblées, des pathogènes transmis par les aliments et des organismes commensaux pertinents.

9.2.2.4.3 Résistance croisée

Il faut fournir dans cette section des renseignements sur la résistance croisée de microorganismes pertinents à l'antimicrobien analysé et à d'autres antimicrobiens de la même classe ou de classe différente. Cela comprend une description du phénotype et du génotype, qui peut être extraite de publications ou d'études effectuées par les promoteurs. Une explication scientifique pertinente doit être jointe, si les renseignements ne sont pas disponibles.

9.2.2.4.4 Corésistance

S'il y a lieu, des renseignements sur la corésistance de l'antimicrobien analysé à d'autres antimicrobiens peuvent être extraits de publications ou d'études effectuées par le promoteur. Une description du phénotype et du génotype doit accompagner ces renseignements.

9.2.2.4.5 Développement de la résistance

S'il y a lieu, on peut traiter, dans la présente section, d'études correctement menées pour démontrer, *in vitro* et *in vivo*, le taux de développement de la résistance et l'ampleur de celle-ci. Les études *in vivo* peuvent comporter des études sur des animaux de laboratoire ou des essais sur le terrain qui font appel à des animaux ciblés dans les conditions proposées d'utilisation du produit antimicrobien. La présente section peut également faire état d'études des fréquences de mutation *in vitro*.

9.2.2.5 Effet sur la microflore intestinale des animaux

Le promoteur doit fournir une discussion détaillée des renseignements fournis dans d'autres sections de la présentation en ce qui a trait à l'exposition de pathogènes transmis par les aliments et d'organismes commensaux à l'ingrédient actif microbiologique chez l'animal ciblé, après l'administration du produit vétérinaire antimicrobien dans les conditions proposées d'utilisation, et au potentiel de résistance sélective chez de telles bactéries.

Lorsque les données sont disponibles, le promoteur doit joindre des renseignements sur les concentrations des composés actifs au plan microbiologique qui peuvent exister dans le gros intestin ou les fèces de l'espèce ciblée. Lorsque les données ne sont pas disponibles, les renseignements peuvent être extraits d'études de métabolisme sur le tractus gastro-intestinal. Des renseignements doivent être joints aussi sur les effets attendus de l'antimicrobien sur le contenu de microorganismes du colon (y compris les bactéries anaérobies) et les profils de résistance des microorganismes pertinents chez les animaux ciblés ou les produits d'origine animale. Les bactéries visées par la présente section pourraient être les entéropathogènes zoonotiques comme *Salmonella* spp. et *Campylobacter* spp., les bactéries commensales comme *E. coli*, et les entérocoques. Le principal objectif de ces données est de déterminer l'effet de la drogue sur l'excrétion des pathogènes dans les fèces, la durée de l'excrétion et les changements de leur profil de sensibilité aux antimicrobiens. Des arguments scientifiques pertinents doivent être fournis si cette information n'est pas disponible.

9.2.2.6 Effet sur la microflore intestinale humaine

Les effets microbiologiques *in vitro* et *in vivo* de la drogue et de ses métabolites actifs sur le plan microbiologique sur la flore intestinale humaine doivent être examinés dans le contexte des études sur l'innocuité humaine. En outre, ces renseignements serviront à calculer la dose journalière admissible microbiologique (DJAm). Des consignes détaillées sur le calcul de la DJAm se trouvent dans la directive GL36^{14.51} de la VICH, que la DMV a adoptée. S'il y a lieu, on pourrait employer la DJAm pour déterminer les LMR, comme il est décrit dans la section du présent document qui traite des études de résidus (sous-section 9.3.2.2).

Parmi les microorganismes représentatifs qui sont jugés pertinents aux études de la flore intestinale humaine, on trouve les espèces *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus/Peptostreptococcus* et *E. coli*. Il est recommandé de tester au moins 10 souches par espèce pour déterminer les CMI. Cette détermination doit être effectuée conformément aux essais normalisés reconnus, afin d'établir potentiellement la DJAm à l'aide de la directive GL36^{14.51} de la VICH.

9.2.2.7 Impact sur la médecine humaine

Les conséquences des nouveaux produits antimicrobiens vétérinaires administrés aux animaux sur l'efficacité des antimicrobiens utilisés en médecine humaine seront prises en considération lors du processus d'examen. Il est donc nécessaire d'évaluer l'importance de l'antimicrobien analysé en

médecine humaine et son potentiel de causer la résistance ou la résistance croisée aux antimicrobiens employés chez les humains. Voici une liste partielle des critères de détermination de l'importance:

- L'indication (telle que mentionnée sur l'étiquette) du produit antimicrobien et la disponibilité de thérapies antimicrobiennes de rechange en cas d'émergence de la résistance à l'antimicrobien en question;
- L'activité et le mode d'action de l'antimicrobien;
- Le mécanisme de résistance, le potentiel de développement de la résistance, de la résistance croisée ou de la corésistance, et la possibilité de transmission de gènes de résistance provenant de bactéries résistantes.

On encourage les promoteurs à fournir une évaluation des risques que pourrait poser, pour la santé humaine, l'utilisation proposée de leur produit antimicrobien vétérinaire. La méthodologie d'évaluation employée peut être qualitative, semi-quantitative ou quantitative.

9.2.2.8 Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques peuvent être extraites d'autres sections de la présentation. Les données pertinentes sur l'innocuité microbiologique à fournir ici comprennent ce qui suit:

- données de concentrations sérologiques et plasmatiques par rapport au temps;
- demi-vie chez les espèces ciblées;
- biodisponibilité;
- liaison protéinique;
- données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ayant trait plus particulièrement aux concentrations anticipées du produit pharmaceutique dans le tractus intestinal.

9.2.2.9 Renseignements historiques

S'il y a lieu, il faut fournir des renseignements historiques extraits de publications ou d'études sur les utilisations antérieurement approuvées du produit antimicrobien ou de produits apparentés.

9.2.2.10 Combinaison de produits antimicrobiens

L'association de plus de deux antimicrobiens doit être envisagée lorsqu'aucune autre solution de rechange réalisable n'existe. Les explications

scientifiques solides doivent être fournies à l'appui de la combinaison d'antimicrobiens.

9.2.2.11 Surveillance après l'autorisation

Le fabricant doit considérer comme étant un important aspect du processus d'examen l'instauration d'un programme de surveillance après l'autorisation qui se penche sur l'émergence de la résistance aux antimicrobiens. De plus, dans le cadre de la surveillance de la résistance aux antimicrobiens, les fabricants doivent prendre en considération les questions liées à une utilisation prudente des antimicrobiens et à leur utilisation en dérogation des directives de l'étiquette. Cette surveillance postérieure à l'autorisation est indispensable et les classes jugées importantes de médicaments administrables aux humains doivent être étroitement surveillées de manière à pouvoir détecter à temps l'émergence d'une résistance aux antimicrobiens afin d'adopter des stratégies correctrices dans le cadre d'un examen efficace postérieur à l'autorisation.

9.2.2.12 Harmonisation mondiale

Les approches internationales de réglementation des produits antimicrobiens vétérinaires seront prises en considération dans le processus d'examen (p. ex., les directives GL27^{14.52} et GL36 de la VICH et celles de l'OIE^{14.53}).

9.2.3 Produits microbiens administrés directement par voie orale et produits d'exclusion compétitive

Les produits microbiens administrés directement par voie orale (aussi appelés probiotiques) contiennent des quantités spécifiques de microorganismes connus censés avoir des effets bénéfiques sur la santé. Les produits d'exclusion compétitive servent à protéger la colonisation du tractus intestinal par des bactéries pathogènes comme *Salmonella* spp. en créant une barrière physique. En général, ces produits contiennent des microorganismes vivants non identifiés qui sont isolés du tractus gastro-intestinal d'animaux sains. L'utilisation des deux types de produits chez les animaux destinés à la consommation doit être approuvée par la Division de l'innocuité pour les humains, de la DMV.

9.2.3.1 Rapports de section

Les données à fournir sur les produits microbiens d'exclusion compétitive et administrés directement par voie orale portent sur les éléments suivants:

9.2.3.1.1 Renseignements sur le produit

Les informations suivantes doivent être fournies dans la présente

section:

- nom du produit;
- nom du fabricant, renseignements sur la personne-ressources et distributeur canadien;
- composition du produit: liste des ingrédients actifs y compris le genre, l'espèce et la souche. Comprend la source, la croissance et la méthode d'identification;
- administration du produit: espèces ciblées, dose, fréquence, et voie d'administration, troupeau ou sujet individuel;
- conditions d'entreposage proposées;
- renseignements sur la pathogénicité des organismes individuels dans les produits probiotiques destinés aux humains (y compris la nature opportuniste des organismes).

9.2.3.1.2 Profil de résistance aux antimicrobiens

Les promoteurs doivent donner ici des renseignements sur le profil de résistance aux antimicrobiens des composantes microbiennes. Les valeurs doivent être déterminées selon des méthodes acceptées à l'échelle internationale.

- Des renseignements sur le ou les mécanismes de résistance des composantes microbiennes qui montrent une résistance aux antimicrobiens importants en médecine humaine doivent être extraits de publications ou d'études menées par le promoteur.
- Si la résistance aux antimicrobiens existe, il faut démontrer si le facteur de résistance est mobile et transférable ou non à d'autres bactéries appartenant au même genre ou à d'autres genres. Les renseignements peuvent provenir de publications ou d'études menées par le promoteur.

9.2.3.1.3 Effet sur la microflore de l'intestin des animaux et des humains

Des renseignements sur l'innocuité et les effets indésirables des composantes microbiennes du produit pour le tractus gastro-intestinal des animaux et des humains doivent être extraits de publications ou d'études menées par le promoteur afin d'évaluer l'innocuité microbiologique du produit proposé.

9.3 Études des résidus (chimie)

Le présent volet de la partie V de la PDN décrit l'absorption de la substance analysée après son administration à des animaux ainsi que les profils ADME du produit. L'ampleur et la durée de la persistance des résidus du médicament vétérinaire et de ses métabolites dans les tissus comestibles des animaux traités, ou dans les produits alimentaires provenant de ces dits-animaux, déterminent la période de retrait (délai d'attente pour le lait) nécessaire à la baisse des résidus en-dessous de la limite maximale de résidus (LMR). Dans ses programmes de surveillance des résidus, l'ACIA utilise des méthodes analytiques pratiques et réglementaires de détection et de confirmation des résidus dans les aliments.

La partie V comprend un sommaire détaillé et des rapports de section.

9.3.1 Sommaire détaillé

Dans cette partie, les promoteurs doivent inclure un sommaire détaillé des études de résidus, ainsi que des descriptions factuelles et concises des résultats de tests. Toutes les données doivent être présentées à un niveau de détail suffisant et doivent être accompagnées de références croisées aux rapports de section.

9.3.2 Rapports de section

9.3.2.1 Pharmacocinétiques

9.3.2.1.1 Études pharmacocinétiques des espèces ciblées

L'objet de ces études est d'obtenir des renseignements de base sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des produits analysés.

9.3.2.1.2 Études de métabolisme chez les espèces ciblées

Les études doivent être menées sur le métabolisme du produit et sur l'élimination totale des résidus dans les principaux tissus ou produits comestibles (lait, oeufs, miel) des espèces ciblées, à intervalles après la dernière administration du médicament à la dose maximale recommandée. En général, une méthode de radio-marquage utilisant de préférence un composé d'origine marquée au C¹⁴ est la technique la plus utile. Les tissus principaux comestibles des grands animaux sont les muscles, le foie, les reins et le gras, ainsi que le lait, le cas échéant. Pour la volaille, les tissus comestibles sont les muscles, le foie, les reins, la peau avec son gras et, lorsque cela s'applique, les oeufs. Pour le poisson, les tissus comprennent les muscles et la peau. Pour les abeilles, le produit comestible est le miel.

Pour les préparations parentérales, la déplétion des résidus totaux au

site d'injection doit être décrite. Des échantillons totalisant 500 grammes doivent être prélevés sur les tissus musculaires aux sites d'injection (pour une administration intramusculaire, cela correspond à un cercle de 10 cm de rayon sur 6 cm de profondeur, alors que pour l'administration sous-cutanée, le cercle est de 15 cm et la profondeur de 2,5 cm).

Si la période de retrait du médicament est de 0-jour, les promoteurs doivent fournir des données provenant d'études dans lesquelles le médicament est préférablement utilisé à 1,5 à 2 fois la dose maximale recommandée, en indiquant les résidus totaux à l'intervalle de retrait de 0-jour. Pour des raisons pratiques, cet intervalle est de 8 à 12 heures, après la dernière administration du médicament à de grands animaux, et de six heures s'il s'agit de volailles et de poissons.

Quand la période de retrait est autre que 0-jour, afin de déterminer la déplétion du résidu total après l'arrêt du traitement, un intervalle de retrait de 0-jour, suivi par au moins trois intervalles d'abattage supplémentaires, serait requis.

Tous les métabolites du médicament en concentrations dépassant les 5 % de la teneur totale en résidu doivent être identifiés et leur persistance et profil de déplétion dans les tissus ou produits comestibles doivent être déterminés.

9.3.2.1.3 Études comparatives de métabolisme sur des animaux de laboratoire

Ces études visent à comparer les profils métaboliques des animaux testés en laboratoire et des espèces ciblées. Les études déterminent si les métabolites générés chez l'espèce ciblée sont aussi produits chez les animaux de laboratoire utilisés dans les études de toxicité. Des tests de toxicité supplémentaires des métabolites peuvent être exigés, si des écarts majeurs sont observés dans les profils métaboliques.

9.3.2.2 Études des résidus

9.3.2.2.1 Méthodes d'analyse

Le fabricant a la responsabilité d'adopter des méthodes d'analyse acceptables pour la détection et la confirmation du résidu marqueur dans les tissus et les muscles ciblés et, s'il y a lieu, dans le lait, les oeufs et le miel. Les méthodes doivent permettre de déterminer avec fiabilité et de confirmer les concentrations de résidus marqueurs

en-dessous des LMR proposées pour les tissus et produits concernés.

9.3.2.2.2 Validation des méthodes réglementaires de détection et de confirmation des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments

Si un nouveau médicament vétérinaire doit être administré à des animaux destinés à la consommation, les méthodes analytiques de détection et de confirmation des résidus de médicament dans les aliments doivent être validées par la Direction des laboratoires de l'Agence canadienne d'inspection des aliments, en vue éventuellement de son inclusion et de son utilisation dans les programmes de surveillance des résidus. La limite de quantification (LQ) pour de telles méthodes doit être inférieure à la LMR pour permettre la détection des violations en ce qui a trait aux résidus, comme le stipulent la *Loi et le Règlement sur les aliments et drogues*. Le dossier sur la méthodologie doit inclure les renseignements énumérés ci-dessous.

Les caractéristiques suivantes de la méthode doivent être décrites:

- ▶ la spécificité,
- ▶ l'exactitude,
- ▶ la précision,
- ▶ la limite de détection (LD),
- ▶ la limite de quantification (LQ),
- ▶ la possibilité de mise en œuvre (praticabilité),
- ▶ la robustesse et la susceptibilité aux interférences,
- ▶ la stabilité des résidus dans les conditions des procédures employées ou d'entreposage prolongé des échantillons,
- ▶ la stabilité des étalons, y compris les conditions d'entreposage des étalons et des solutions-étalons,
- ▶ la source du matériel employé pour l'étalon interne (s'il y a lieu).

Les méthodes d'analyse réglementaires doivent être décrites en détail, être pratiques et conçues pour une surveillance de routine des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments.

Le fabricant doit nommer une personne-ressource chargée de fournir les étalons, une aide aux analystes, et au besoin, des échantillons des résidus et des contrôles.

Ces échantillons doivent être présentés, au besoin, à l'adresse suivante:

Directeur, Direction des laboratoires
Agence canadienne d'inspection des aliments
59, promenade Camelot
Ottawa (Ontario)
K1A 0Y9

9.3.2.2.3 Études de déplétion des résidus de médicament

Des études de déplétion des résidus chez les espèces ciblées, dans les conditions naturelles (de terrain) simulées et à la suite de l'administration de la dose recommandée maximale, doivent déterminer la déplétion du résidu marqueur à l'arrêt du traitement médicamenteux et à des intervalles de temps appropriés par la suite. Une période de retrait appropriée du médicament doit être établie à partir de ces renseignements.

Pour les préparations parentérales, les promoteurs doivent soumettre une description de la déplétion des résidus au site d'injection. Des échantillons totalisant 500 grammes des tissus musculaires doivent être prélevés aux sites d'injection (pour une administration intramusculaire, il s'agit d'un cercle de 10 cm de diamètre et de 6 cm de profondeur, alors que pour l'administration sous-cutanée, le cercle est de 15 cm de diamètre et de 2,5 cm de profondeur).

Pour les médicaments de période de retrait de 0-jour, des études de résidus qui utilisent préférentiellement 1,5 à 2 fois la dose recommandée maximale doivent confirmer la période de retrait.

9.3.2.2.4 Procédure de détermination des limites maximales de résidus

La limite maximale de résidus (LMR) est la concentration du résidu marqueur dans les tissus ou les produits comestibles qui correspond à la concentration du résidu total (CRT) jugée sans danger pour la consommation humaine. Une procédure à six étapes est actuellement utilisée pour établir les LMR:

1) Études métaboliques chez les espèces ciblées:

Le moyen le plus courant d'étudier le sort métabolique du médicament est de déterminer la quantité et la nature des substances reliées au médicament. Habituellement, des techniques de radio-marqueur sont utilisées, le médicament radio-marqué est administré à des sujets de l'espèce ciblée, les tissus comestibles principaux sont prélevés et leur niveau de radioactivité est déterminé à intervalles de temps appropriés,

après l'administration du médicament.

La concentration des résidus totaux dans les divers tissus exprimée en équivalents de composé d'origine peut être calculée, à condition que l'activité spécifique du médicament radio-marqué soit connue. Les données de déplétion de résidu total peuvent être utilisées pour estimer une période de retrait en vue de travaux d'études expérimentales en vue de déterminer les LMR chez les espèces ciblées. Des renseignements supplémentaires sont obtenus sur l'identité, les quantités et la persistance du médicament d'origine et de ses métabolites dans les tissus, les liquides organiques, les sécrétions ou les produits (lait, oeufs, miel).

2) Études comparatives de métabolisme chez les espèces testées en laboratoire:

Dans les études comparatives du métabolisme, on compare les profils métaboliques qualitatifs de la drogue obtenus sur des animaux testés en laboratoire avec des profils provenant des espèces ciblées. Les métabolites supplémentaires qui ne sont pas présents chez les animaux testés en laboratoire, mais qui le sont dans les tissus comestibles des animaux destinés à la consommation, soulèvent des préoccupations et doivent donc être identifiés. De plus, la quantification des métabolites décelés peut aider à juger de la nécessité de tester des métabolites supplémentaires lors des études de toxicité.

3)A. Tests de toxicité/cancérogénicité visant à déterminer un niveau sans danger ou un niveau acceptable de risque dû aux résidus:

Une évaluation détaillée de la toxicité est requise pour tous les aspects des études menées sur des animaux vivants de laboratoire et les études *in vitro* (c.-à-d., études de toxicité aigue, sub-aiguë, subchronique, chronique, de reproduction, de tératogénicité, de mutagénicité et au besoin, d'effets spéciaux).

Ces études servent à déterminer le NSEO, qu'on emploie pour calculer la DJA toxicologique en le divisant par un facteur de sécurité approprié. Selon l'utilisation de la drogue analysée et des renseignements présentés sur la quantité et le degré de toxicité, on attribuera un facteur de sécurité qui se situe entre 100 et 1 000 pour le calcul de la DJA.

3)B. Données microbiologiques pour la détermination d'un niveau sans danger ou d'un niveau acceptable de risque relativement aux

résidus de drogues antimicrobiennes:

Dans le cas d'une drogue antimicrobienne devant être utilisée chez des animaux destinés à la consommation, il faut évaluer l'innocuité de ses résidus pour ce qui est de leur effet sur la flore intestinale humaine. Il faut présenter des données microbiologiques provenant de tests *in vitro* ou *in vivo* pour établir une DJA microbiologique (DJAm). (Voir la sous-section 9.2 de la présente ligne directrice, qui traite des études d'innocuité microbiologique.)

Une DJA appropriée, fondée sur la DJA déterminée à partir des calculs stipulés aux points A et B, s'il y a lieu, sert à établir les LMR pour une drogue antimicrobienne vétérinaire.

4) Détermination de la limite de résidu total (LRT) maximale acceptable, des tissus ciblés, des résidus marqueurs et de la limite maximale de résidus (LMR):

À cette étape, on choisit le résidu marqueur et les tissus ciblés. Le résidu marqueur est le produit lié à la drogue (composé d'origine, métabolite, etc.) qui convient le mieux à la surveillance de la limite de résidu total qui constitue une préoccupation toxicologique. D'abord, on calcule une limite de résidu total (LRT) sans danger pour les muscles à partir de la DJA, en fonction de la consommation de 500 g de tissus musculaires par jour par une personne pesant 60 kg. Les LRT pour les autres tissus ou produits comestibles sont calculées en utilisant un facteur de consommation (FC) par rapport à la consommation du muscle (voir la figure 1 ci-dessous).

Figure 1:
Détermination des valeurs de la LRT pour les muscles et d'autres tissus ou produits animaux

Pour les muscles:	
LRT	= DJA x 60 x 2
Pour les autres produits:	
LRT	= DJA x 60 x 2 x FC
où:	
DJA	= dose journalière admissible, en mg/kg de poids corporel/jour
60	= poids corporel humain de 60 kg
2	= consommation de 0,5 kg de muscles
FC	= facteur de consommation d'abats, ou autres produits comestibles tels que le lait, les œufs et le miel
(Les facteurs de consommation de diverses espèces sont énumérés dans le tableau qui suit.)	

Tableau 3. Facteurs de consommation (par rapport à la consommation de muscles)

Tissu	Bœuf	Porc	Mouton	Cheval	Volaille	Poisson	Abeilles
Muscle	1	1	1	1	1	1	S/O
Foie	2	3	5	5	3	-*	S/O
Rein	3	4	5	5	5	-*	S/O
Peau	-*	4	-*	-*	2	10	S/O
Gras	4	4	5	5	2	-*	S/O
Lait	0.3	S/O	0.333	S/O	S/O	S/O	S/O
Œufs	S/O	S/O	S/O	S/O	1	S/O	S/O
Miel	S/O	S/O	S/O	S/O	S/O	S/O	3
* Inutilisé pour la consommation humaine							

On examine ensuite la déplétion des résidus dans chaque tissu comestible. En général, le tissu dont les résidus totaux prennent le plus de temps à diminuer au niveau de sécurité qui s'applique est choisi comme tissu ciblé.

Le profil de déplétion des métabolites du tissu ciblé est examiné pour déterminer quelle substance (composé d'origine ou métabolite ou combinaison des deux) permet le mieux de surveiller les résidus totaux dans les tissus ciblés. La substance est appelée résidu marqueur. La limite maximale de résidus (LMR) est la quantité de résidu marqueur qui correspond à la LRT.

Lorsque le médicament est destiné aux vaches en lactation, le lait est aussi le «tissu ciblé». De la même façon, pour les poules pondeuses et les abeilles, les oeufs et le miel, respectivement, sont aussi des «tissus ciblés». Il est aussi souhaitable d'obtenir une LMR pour les tissus musculaires qui peuvent être le seul produit disponible à tester pour la détermination des résidus.

5) Élaboration d'un test analytique réglementaire du résidu marqueur:
 À cette étape, une méthode pratique d'analyse de détection et de confirmation du résidu marqueur au niveau requis de mesure doit être élaborée. La limite de quantification (LQ) de cette méthode doit être approximativement la ½ de

la LMR.

6) Détermination d'une période de retrait:

L'étape finale du processus d'évaluation de l'innocuité pour les humains est la détermination de périodes de retrait pratiques des tissus et de délais d'attente pour le lait. Les essais sont menés sur les espèces ciblées dans des conditions qui simulent leur utilisation sur le terrain selon les directives de l'étiquette. Les conditions d'utilisation doivent garantir que les résidus diminuent au niveau de sécurité établi. La méthode de test réglementaire proposée est utilisée pour déterminer les concentrations de résidus marqueurs. La période de retrait exigée qui en résulte doit aussi être compatible avec les bonnes pratiques d'élevage dont on attend normalement l'application. Les périodes de retrait relatives à l'abattage sont fixées en jours. Les délais d'attente pour le lait sont établis à des intervalles de traite de 12 heures, jusqu'à un maximum de huit intervalles (96 heures).

9.3.2.3 Médicaments utilisés en concomitance ou en combinaison

Les données suivantes d'innocuité humaine sont exigées lorsque deux médicaments ou plus (pour lesquels des Avis de conformité ont été délivrés par Santé Canada) doivent être utilisés en concomitance ou en combinaison:

1. Résultats d'études de déplétion de résidus pour chaque composante administrée en concomitance ou en combinaison.
2. Preuves de non-interférence des méthodes de tests des résidus des composantes individuelles.
3. Études de tolérance chez les espèces ciblées à la dose de traitement maximale proposée. Cette exigence peut être modifiée dans certains cas (p. ex., trois à cinq fois la dose de traitement maximale).

Des renseignements supplémentaires peuvent être exigés, si l'une des études ci-dessus ou connexes indique une modification de la toxicité ou du profil de résidu des médicaments administrés en concomitance ou en combinaison.

10. PARTIE VI: IMPACT ENVIRONNEMENTAL

En septembre 2001, le *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles* (RRSN), pris aux termes de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) est entré en vigueur pour les substances qui entrent dans la composition des produits réglementés en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*. Aux termes du RRSN, il faut transmettre un avis avant d'importer ou de fabriquer une nouvelle substance au Canada.

Pour vous renseigner au sujet du RRSN, veuillez visiter les sites Web suivants:

1. Initiative sur l'impact environnemental de Santé Canada

http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contaminants/person/impact/guides/notification-declaration/index_f.html

2. Direction des substances nouvelles d'Environnement Canada

http://www.ec.gc.ca/substances/nsb/fra/index_f.htm

Pour obtenir des réponses à vos questions sur le RRSN, veuillez communiquer avec l'Unité d'évaluation environnementale :

Téléphone: (613) 948-3591 ou 1-866-996-9913

Télécopieur: (613) 946-6474

Courriel: eau-uee@hc-sc.gc.ca

Adresse postale: Unité d'évaluation environnementale
Santé Canada
123, rue Slater, 5^e étage
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Indice de l'adresse: 3505A

11. ANNEXE I. RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LES LOTS DE PRODUITS ET DE SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES UTILISÉS POUR LA PRODUCTION DES DONNÉES À L'APPUI D'UNE PRÉSENTATION

Tableau A-1: Lots de produits pharmaceutiques utilisés dans les études de démonstration de la qualité, de l'efficacité, de l'innocuité animale ou humaine, au sujet desquels des données sont fournies dans la présentation, y compris la taille du lot commercial, s'il est disponible.

PP ⁽¹⁾ N° de lot	SP ⁽²⁾ N° de lot	PP Teneur	PP Taille du lot ⁽³⁾	PP N° ou code de formulation	PP Date et lieu de fabrication et d'emballage	SP Date et lieu de l'analyse de circulation	Utilisé dans des études destinées à produire des données pour démontrer
AAA-0001	DS-0001	20 mg/ml	200 kg (10 %)	WD-0001	2003-08-08 Société A, ville, pays.	2003-08-10 Société B, ville, pays.	Qualité Efficacité Innocuité animale Innocuité humaine
AAA-0002	DS-0001	20 mg/ml	200 kg (10 %)	WD-0001	2003-08-08 Société A, ville, pays.	2003-08-10 Société B, ville, pays.	Qualité Efficacité Innocuité animale Innocuité humaine
AAA-0003	DS-0001	20 mg/ml	400 kg (10 %)	WD-0002	2003-08-08 Société A, ville, pays.	2003-08-08 Société B, ville, pays.	Qualité Efficacité Innocuité animale Innocuité humaine
AAA-0004	DS-0002	20 mg/ml	200 kg (10 %)	WD-0001	2003-08-08 Société A, ville, pays.	2003-08-08 Société A, ville, pays.	Qualité

- (1) PP: Produit pharmaceutique
(2) SP: Substance pharmaceutique utilisée dans la fabrication du lot de produit pharmaceutique correspondant.
(3) La taille du lot doit être exprimée en kilogrammes (kg) ou en litres (l), suivie de l'indication, entre parenthèses, du pourcentage par rapport à la taille la plus grande du lot commercial proposé, p. ex., 200 kg (10 %), si la taille du lot commercial proposé est de 2000 kg.

Tableau A-2: Renseignements sur chaque lot de substance pharmaceutique indiqué au tableau A-1.

N° du lot	N° de lot du fournisseur	Fournisseur (N° FMM) ⁽¹⁾	Taille du lot ⁽²⁾	Date et lieu de fabrication	Date et lieu de l'analyse de circulation
-----------	--------------------------	-------------------------------------	------------------------------	-----------------------------	--

DS-0001	SUP-0001	Société A (S/O)	2000 kg (100 %)	2003-04-08, société A, ville, pays.	2003-04-20, société A, ville, pays.
DS-0002	SUP-0002	Société X (V-1234-01)	1500 kg (100 %)	2003-06-08, société A, ville, pays.	2003-06-20, société A, ville, pays.

- (1) En cas de renvoi à une FMM d'un fournisseur qui a été déposée auprès de Santé Canada, inclure le numéro de FMM entre parenthèses après le nom du fournisseur.
- (2) La taille du lot doit être exprimée en kilogrammes (kg) ou en litres (l), suivie de l'indication, entre parenthèses, du pourcentage par rapport à la taille la plus grande du lot commercial proposé, p. ex., 200 kg (10 %), si la taille du lot commercial proposé est de 2000 kg.

Tableau A-3: Renseignement sur chaque lot de substance pharmaceutique utilisé tel quel dans les études de démonstration de la qualité, de l'efficacité, de l'innocuité animale ou de l'innocuité humaine et au sujet duquel des données sont incluses dans la présentation.

N° du lot	N° de lot du fournisseur	Fournisseur (N° FMM) ⁽¹⁾	Taille du lot ⁽²⁾	Date et lieu de fabrication	Date et lieu de l'analyse de circulation	Utilisé dans des études destinées à produire des données pour démontrer
DS-0001	SUP-0001	Société A (S/O)	2000 kg (100 %)	2003-04-08 Société A, ville, pays.	2003-04-20 Société A, ville, pays.	Pays, qualité, innocuité animale
DS-0003	SUP-0003	Société X (V-1234-01)	1500 kg (100 %)	2003-06-08 Société A, ville, pays.	2003-06-20 Société A, ville, pays.	Qualité

- (1) En cas de renvoi à une FMM d'un fournisseur qui a été déposée auprès de Santé Canada, inclure le numéro de FMM entre parenthèses après le nom du fournisseur.
- (2) La taille du lot doit être exprimée en kilogrammes (kg) ou en litres (l), suivie de l'indication, entre parenthèses, du pourcentage par rapport à la taille la plus grande du lot commercial proposé, p. ex., 200 kg (10 %), si la taille du lot commercial proposé est de 2000 kg.

12. ANNEXE II LISTE D'ABRÉVIATIONS ET D'ACRONYMES

AC	Avis de conformité
ACC	Aire sous la courbe de concentration
ACD	Analyse calorimétrique différentielle
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ADME	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BAN	<i>British Approved Name</i> (dénomination commune britannique)
BP	<i>British Pharmacopoeia</i>
BPF	Bonne pratique de fabrication
BPL	Bonne pratique de laboratoire
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CBM	Concentration bactéricide minimale
CCM	Chromatographie sur couche mince
CCPA	Conseil canadien de protection des animaux
CDO	Changement à déclaration obligatoire
CEE	Certificat d'études expérimentales
CG	Chromatographie gazeuse
CIH	Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain
CL	Clairance
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
C_{max}	Concentration maximale
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CTMM	Cote totale moyenne maximale
CVM	<i>Center for Veterinary Medicine</i> de la FDA des États-Unis
CVMP	<i>Committee for Veterinary Medicinal Products</i> de l'EMA
DCIP-EC	Document certifié d'information sur le produit
DEC	Division de l'évaluation clinique, DMV
DECF	Division de l'évaluation chimique et de la fabrication, DMV
DGPS	Division de la gestion des présentations et du savoir, DMV
DGPS	Direction générale de la protection de la santé
DGPSA	Direction générale des produits de santé et des aliments
DGSESC	Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
DIH	Division de l'innocuité pour les humains, DMV
DIN	Identification numérique de drogue
DJA	Dose journalière admissible
DJAm	DJA microbiologique
DMV	Direction des médicaments vétérinaires
DPT	Direction des produits thérapeutiques
DRX	Diffraction des rayons X
DSEO	Dose sans effet observé

É.-U.	États-Unis
EMEA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>
ESB	Encéphalite spongiforme bovine
EST	Encéphalite spongiforme transmissible
ETR	Écart-type relatif
F	Biodisponibilité
f	Voir F
FC	Facteur de consommation d'abats rouges, de lait, d'œufs et de miel
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> des États-Unis
FIOA	Formulaire des ingrédients d'origine animale
FMM	Fiche maîtresse du médicament
FRS	Fichier de référence de site
FS	Fiche signalétique
FTIR	Spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier
HR	Humidité relative
ICCVAM	<i>Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods</i>
ILAR	<i>Institute for Laboratory Animal Research</i>
IM	Intramusculaire
IR	Infrarouge
LAD	<i>Loi sur les aliments et drogues</i>
LCPE	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i>
LD	Ligne directrice
LD	Limite de détection
LMR	Limite maximale de résidus
LQ	Limite de quantification
LRT	Limite de résidu total
NF	<i>National Formulary</i>
NRA	<i>National Registration Authority for Agriculture and Veterinary Chemicals</i> , Australie
NSEO	Niveau sans effet observé
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OIE	Office international des épizooties
PADN	Présentation abrégée de drogue nouvelle
PADNV	PADN vétérinaire
PCV	Polychlorure de vinyle
PDN	Présentation de drogue nouvelle
PDNR	Présentation de drogue nouvelle de recherche
PDNV	PDN vétérinaire
PEHD	Polyéthylène à haute densité
Ph.Eur.	Pharmacopée européenne
PON	Procédure opératoire normalisée
PP	Produit pharmaceutique
PPC	Présentation préclinique
PRC	Produit de référence canadien
PSADN	Présentation supplémentaire abrégée de drogue nouvelle

PSDN	Présentation supplémentaire de drogue nouvelle
R.-U.	Royaume-Uni
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RRSN	<i>Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles</i>
S/C	Sous-cutané
S/O	Sans objet
SC	Santé Canada
SGQ-EC	Sommaire global de la qualité — entités chimiques
SIMDUT	Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail
SM	Spectres de masse
SP	Substance pharmaceutique
T _{max}	Temps pour atteindre la concentration maximale
T _{1/2}	Demi-vie
TPS	Test de pertinence de système
UE	Union européenne
USAN	<i>United States Adopted Name</i>
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
UV	Ultraviolet
V _d	Volume de distribution apparent
VICH	<i>International Cooperation in Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products</i>

13. ANNEXE III GLOSSAIRE

AVIS DE CONFORMITÉ (AC) — Document délivré au fabricant d'une drogue aux termes de l'article C.08.004, lorsque la PDN, la PADN ou la PSDN déposée par lui est conforme au *Règlement sur les aliments et drogues*. L'avis indique le nom, les ingrédients médicamenteux, la classe thérapeutique des ingrédients médicamenteux et l'identification numérique de la drogue (DIN). Dans le cas d'une PADN, l'AC indique aussi le nom du produit de référence canadien mentionné dans la présentation.

BIODISPONIBILITÉ (F ou f) — Taux et ampleur du transfert de la drogue de sa forme posologique au site d'activité.

BIOÉQUIVALENCE (voir BIOÉQUIVALENT) — Forte ressemblance de la biodisponibilité de deux produits pharmaceutiques (de même forme galénique) provenant de la même dose molaire, qui ne produiront probablement pas de différence clinique pertinente en ce qui concerne les effets thérapeutiques, les effets indésirables ou les deux à la fois.

BIOÉQUIVALENT — Deux produits sont considérés bioéquivalents lorsque leur(s) ingrédient(s) actif(s) a (ont) un taux et une ampleur égaux d'absorption et de disponibilité au(x) site(s) d'activité.

CLAIRANCE (Cl) — Phénomène d'élimination d'une drogue de l'organisme, exprimé en volume de liquide organique duquel la drogue est entièrement éliminée par unité de temps.

DEMI-VIE ($T_{1/2}$) — Temps d'élimination à 50 p. 100 d'une quantité donnée de drogue.

DONNÉES BRUTES — Comprennent les feuilles de travail, les dossiers ou registres, les mémorandums ou exposés, les notes, les photographies, les microfilms, les microfiches, les imprimés d'ordinateurs, les dossiers ou registres sur support magnétique (y compris les observations dictées) et les données enregistrées à l'aide d'instruments automatiques ou les copies exactes découlant des observations et des activités originales d'une étude. Les données brutes sont essentielles pour reconstituer et évaluer les rapports d'étude.

DROGUE NOUVELLE — (Article C.08.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*) Désigne une drogue qui est constituée d'une nouvelle substance ou en renferme une nouvelle ou qui entre dans une nouvelle association de deux drogues ou plus ou pour laquelle le fabricant recommande une nouvelle condition d'usage, et qui n'a pas été vendue au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cet usage de ladite drogue.

DROGUE — (Article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*). Sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir:

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;

- b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- c) à la désinfection des locaux où des aliments sont transformés, préparés ou gardés.

Les vitamines, les minéraux et les autres éléments à utiliser chez les animaux sous forme de préparations injectables et de bols alimentaires sont aussi considérés comme des drogues.

ÉQUIVALENT PHARMACEUTIQUE — S'entend d'une drogue nouvelle qui, par comparaison à une autre drogue, contient les mêmes quantités d'ingrédients médicinaux identiques, sous des formes posologiques comparables, mais pas nécessairement les mêmes ingrédients non médicinaux.

ÉTIQUETTE — (Article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*). Sont assimilés aux étiquettes, les inscriptions, mots ou marques qui sont inclus ou qui accompagnent les aliments, drogues, cosmétiques, instruments (appareils) ou emballages. Les étiquettes doivent porter une description adéquate du mode d'emploi des drogues, ainsi qu'une indication de la période de retrait pour les drogues devant être utilisées chez des animaux destinés à la consommation.

ÉTUDES DE BASE — Études permettant d'obtenir des résultats non équivoques (positifs ou négatifs) sur l'innocuité, l'efficacité et les conditions d'usage d'une drogue nouvelle. Il s'agit de tests contrôlés, effectués par des chercheurs (experts cliniques) compétents, sur des races domestiques des espèces ciblées, dans les conditions de gestion et d'élevage du Canada ou dans des conditions similaires aux conditions canadiennes (nord-américaines). Ces tests doivent être menés conformément aux directives de la DMV et d'organismes mondiaux faisant autorité, par ex., l'Association mondiale pour l'avancement de la parasitologie vétérinaire.

FABRICANT — (Article A.01.010 du *Règlement sur les aliments et drogues*). Toute personne, y compris une association ou une société de personnes, qui, sous son propre nom ou sous une marque de commerce, un dessin-marque, un logo, un nom commercial ou un autre nom, dessin ou marque soumis à son contrôle, vend un aliment ou une drogue.

INDEX THÉRAPEUTIQUE — Rapport entre la dose efficace (dose maximale) et la dose toxique (dose minimale provoquant des symptômes toxiques).

MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE — Aux fins du présent document, un médicament générique se définit comme une formulation pharmaceutique qui contient les mêmes ingrédients actifs en même quantité et dont la forme posologique, la voie d'administration et les indications sur l'étiquette sont les mêmes que celles du produit de référence canadien correspondant.

PHARMACOCINÉTIQUE (PC) — Étude des cours chronologiques des médicaments: temps d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion.

PHARMACODYNAMIQUE (PD) — Études des effets biochimiques et physiologiques des drogues, de leur mécanisme d'activité, de leurs relations structure-activité et de leur interaction avec d'autres drogues.

PHARMACOVIGILANCE — Pour les besoins de la présente ligne directrice, s'entend de la déclaration des réactions indésirables aux drogues et de la surveillance après la commercialisation en vue de contrôler l'innocuité et l'efficacité des médicaments vétérinaires.

PRÉMÉLANGE MÉDICAMENTEUX (MÉDICAMENT AJOUTÉ AUX ALIMENTS DES ANIMAUX) — Médicament spécialement formulé pour être ajouté aux aliments des animaux.

PRÉSENTATION — Document réunissant des données sur un produit pharmaceutique soumis par une personne nommément désignée en vertu d'une exigence réglementaire.

PRÉSENTATION ABRÉGÉE DE DROGUE NOUVELLE (PADN) — (Article C.08.002.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*). Une PADN contient suffisamment d'information et de matériel pour démontrer que le produit générique est un équivalent pharmaceutique et un bioéquivalent du produit de référence canadien. Dans le cas d'animaux destinés à la consommation, la PADN doit confirmer que la période de retrait est identique à celle du produit de référence canadien.

PRÉSENTATION DE DROGUE NOUVELLE (PDN) — (Article C.08.002, et étiquetage en vertu du Titre 1, Partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues*). Une PDN doit contenir suffisamment de renseignements et de matériel pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la drogue en question. Elle doit aussi fournir des renseignements détaillés sur la fabrication et le contrôle de qualité, ainsi que les résultats d'études cliniques, de toxicité, de pharmacologie et de résidus, et des esquisses des étiquettes de la drogue nouvelle.

PRÉSENTATION SUPPLÉMENTAIRE ABRÉGÉE DE DROGUE NOUVELLE (PSADN) — (Article C.08.003 du *Règlement sur les aliments et drogues*). Une présentation supplémentaire abrégée de drogue nouvelle doit contenir, à l'égard des éléments qui diffèrent sensiblement de ce qui figure dans la PADN, les renseignements et le matériel nécessaires pour permettre au ministre (Santé Canada) d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la drogue nouvelle relativement à ces éléments.

PRÉSENTATION SUPPLÉMENTAIRE DE DROGUE NOUVELLE (PSDN) — (Article C.08.003 du *Règlement sur les aliments et drogues*). Une présentation supplémentaire de drogue nouvelle doit contenir, à l'égard des éléments qui diffèrent sensiblement de ce qui figure dans la PDN, les renseignements et le matériel nécessaires pour permettre au ministre (Santé Canada) d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la drogue nouvelle relativement à ces éléments.

PRODUIT DE RÉFÉRENCE CANADIEN (PRC) — (Article C.08.001.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*). Veut dire selon le cas:

- a) une drogue pour laquelle un avis de conformité a été délivré aux termes de l'article C.08.004 et qui est commercialisée au Canada par son innovateur;
- b) une drogue jugée acceptable par le ministre qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, lorsqu'une drogue pour laquelle un avis de conformité a été délivré aux termes de l'article C.08.004 ne peut être utilisée

- à cette fin parce qu'elle n'est plus commercialisée au Canada;
- c) une drogue jugée acceptable par le ministre qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, par comparaison à une drogue visée à l'alinéa a).

PRODUIT POUR INHALATION — Substance gazeuse, liquide volatile, liquide en aérosol ou poudre fine administrés par les voies respiratoires (nasale ou orale) ou en vue d'obtenir des effets localisés ou systémiques.

PROMOTEUR — Voir **FABRICANT**.

PROTOCOLE — Procédure écrite qui décrit une étude et expose les méthodes et les conditions selon lesquelles l'étude est menée. Il est rédigé de manière à servir d'entente entre toutes les parties et les personnes qui participent à l'étude et à garantir que l'étude sera conduite de façon satisfaisante.

VENTE — (Article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*). Est assimilé à l'acte de vendre le fait de mettre en vente, ou d'exposer ou d'avoir en sa possession pour la vente, ou de distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie.

Le *Règlement sur les aliments et drogues* interdit la vente de drogues, à moins que certaines conditions ne soient satisfaites. La « vente », comme le définit la *Loi*, n'est pas nécessairement l'acte de vendre une drogue contre de l'argent. Par exemple, la distribution d'échantillons gratuits aux professionnels de la santé est assimilée à une vente.

VOLUME APPARENT DE DISTRIBUTION (V_d) — Volume de liquide que la drogue occuperait si elle était uniformément distribuée dans ce volume à la concentration mesurée dans le plasma.

14. ANNEXE IV RÉFÉRENCES

- 14.1 *Impurities in New Drug Substances*. Directive GL 10 de la VICH, 1999. (Site Web: <http://vich.eudra.org>)
- 14.2 *Impurities in New Veterinary Medicinal Products*. Directive GL 11 de la VICH, 1999.
- 14.3 *Impurities: Residual Solvents in New Veterinary Medicinal Products*. Directive GL 18 de la VICH, 2000.
- 14.4 *Guide de l'étiquetage des médicaments vétérinaires*. Santé Canada. Centre des publications, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S9. 1992.
- 14.5 *Validation of Analytical Procedures: Definition and Terminology*. Directive GL 1 de la VICH, 1999.
- 14.6 *Validation of Analytical Procedures: Methodology*. Directive GL 2 de la VICH, 1999.
- 14.7 *Stability Testing of New Drug Substances and Products*. Directive GL 3 de la VICH, 2000.
- 14.8 *Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms*. Directive GL 4 de la VICH, 2000.
- 14.9 *Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products*. Directive GL 5 de la VICH, 2000.
- 14.10 *Stability Testing for Medicated Premixes*. Directive GL 8 de la VICH, 1999.
- 14.11 *Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques*, Inspectorat de la DGPSA, 2004 (Site Web: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui_29_tc-tm_f.html)
- 14.12 « Sterile Package Processing - Integrity Evaluation », chapitre général 1207 de l'USP.
- 14.13 *Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication, édition 2002, version 2*, DGPSA.
- 14.14 *Annexe à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication —, Médicaments vétérinaires*, DGPSA, 2003.
- 14.15 *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*, CCPA, 1993. (Site Web: www.ccac.ca)
- 14.16 *Lignes directrices : choisir un point limite approprié pour les expériences faisant appel à l'utilisation des animaux en recherche, en enseignement et dans les tests*, CCPA, 1998. (Site

Web: www.ccac.ca)

- 14.17 *Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane End-points for Experimental Animals Used in Safety Evaluation*, OCDE, 2002. (Site Web: www.ocde.org)
- 14.18 *Humane End-points for Animals Used in Biomedical Research and Testing*, ILAR, 2000. (Site Web: http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/)
- 14.19 *Toxicité orale aiguë — Dose létale 50*. Ligne directrice 401 de l'OCDE, 2002. (Supprimée)
- 14.20 *Toxicité orale aiguë — Méthode de la dose prédéterminée*. Ligne directrice 420 de l'OCDE, 2001.
- 14.21 *Toxicité orale aiguë — Méthode par classe de toxicité aiguë*. Ligne directrice 423 de l'OCDE, 2001.
- 14.22 *Toxicité aiguë par voie orale : méthode de l'ajustement des doses*. Ligne directrice 425 de l'OCDE, 2001.
- 14.23 *Toxicité cutanée aiguë*. Ligne directrice 402 de l'OCDE, 1987.
- 14.24 *Sensibilisation de la peau*. Ligne directrice 406 de l'OCDE, 1992.
- 14.25 *Sensibilisation cutanée : Essai des ganglions lymphatiques locaux*. Ligne directrice 429 de l'OCDE, 2002.
- 14.26 *Effet irritant/corrosif aigu sur la peau*. Ligne directrice 404 de l'OCDE, 2002.
- 14.27 *Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux*. Ligne directrice 405 de l'OCDE, 2002.
- 14.28 *Toxicité orale à doses répétées — rongeurs: 90 jours*. Ligne directrice 408 de l'OCDE, 1998.
- 14.29 *Toxicité orale à doses répétées — non-rongeurs : 90 jours*. Ligne directrice 409 de l'OCDE, 1998.
- 14.30 *Études de toxicité chronique*. Ligne directrice 452 de l'OCDE, 1981.
- 14.31 *Target Animal Safety Guidelines for New Animal Drugs*. Office of New Animal Drug Evaluation. Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration, Rockville, MD 20855, États-Unis, 2001.
- 14.32 *Directives pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des préparations de trempage des trayons*. Direction des médicaments vétérinaires, Santé Canada, 2002.

- 14.33 *Directives pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des drogues de perfusion intramammaire contre la mammite.* Direction des médicaments vétérinaires, Santé Canada. 1994.
- 14.34 *Chronic Toxicity.* Directive GL 28 de la VICH, 2003.
- 14.35 *Études de cancérogénèse.* Ligne directrice 451 de l'OCDE, 1981.
- 14.36 *Études combinées de toxicité chronique et de cancérogénèse.* Ligne directrice 453 de l'OCDE, 1981.
- 14.37 *Reproductive Studies.* Directive GL 22 de la VICH, 2002.
- 14.38 *Étude de la toxicité pour la reproduction sur deux générations.* Ligne directrice 416 de l'OCDE, 2001.
- 14.39 *Étude de la toxicité pour le développement prénatal.* Ligne directrice 414 de l'OCDE, 2001.
- 14.40 *Genetic Toxicity Studies.* Directive GL 23 de la VICH, 2002.
- 14.41 *Essai de mutation réverse sur des bactéries.* Ligne directrice 471 de l'OCDE, 1997.
- 14.42 *Essai d'aberration chromosomique in vitro chez les mammifères.* Ligne directrice 473 de l'OCDE, 1997.
- 14.43 *Le test de micronoyaux sur les érythrocytes de mammifères.* Ligne directrice 474 de l'OCDE, 1997.
- 14.44 *Essai in vitro de mutation génique sur des cellules de mammifères.* Ligne directrice 476 de l'OCDE, 1997.
- 14.45 *Toxicologie génétique: Essai in vitro d'échange de chromatides-sœurs sur cellules de mammifère.* Ligne directrice 479 de l'OCDE, 1986.
- 14.46 *Toxicologie génétique: Lésion et réparation d'ADN — Synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur cellules de mammifère — in vitro.* Ligne directrice 482 de l'OCDE, 1986.
- 14.47 *Essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur des hépatocytes de mammifères in vitro.* Ligne directrice 486 de l'OCDE, 1987.
- 14.48 *Étude de neurotoxicité.* Ligne directrice 424 de l'OCDE, 1997.
- 14.49 *Developmental Neurotoxicity Study.* Ligne directrice 426 de l'OCDE, 2003.

- 14.50 *L'utilisation au Canada d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation*. Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine, 2002. (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/vet/amr-ram_final_report-rapport_06-27_cp-pc_f.html>)
- 14.51 *Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: General Approach to Establish a Microbiological ADI*. Directive GL 36 de la VICH, 2005.
- 14.52 *Pre-approval Information for Registration of New Veterinary Medicinal Products for Food Producing Animals with respect to Antimicrobial Resistance*. Directive GL 27 de la VICH, 2004.
- 14.53 *Revue scientifique et technique*, vol. 20, n° 3, OIE, Paris, 2001.par voie orale