



Health Canada
Health Products and Food Branch

OUR MANDATE:

To promote good nutrition and informed use of drugs, food, medical devices and natural health products, and to maximize the safety and efficacy of drugs, food, natural health products, medical devices, biologics and related biotechnology products in the Canadian marketplace and health system.

Health Products and Food Branch Inspectorate

Document d'orientation

Ligne directrice sur le dossier de référence de l'établissement

Remplace

Émis le :
15 juin 2000

Entrée en vigueur :
1^{er} juillet, 2000

*Ce document a été révisé le 27 février 2002, pour refléter les changements apportés à la structure organisationnelle de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Aucun autre changement n'a été apporté au contenu du document.

This document is also available in English.

TABLE DES MATIÈRES

1.	Introduction	<u>3</u>
1.1	Définition	<u>3</u>
1.2	But	<u>3</u>
1.3	Avantages prévus	<u>3</u>
1.4	Présentation	<u>3</u>
1.5	Consignes	<u>4</u>
2.	Information générale	<u>4</u>
3.	Locaux	<u>5</u>
4.	Équipement	<u>6</u>
5.	Personnel	<u>8</u>
6.	Hygiène	<u>9</u>
7.	Analyse des matières premières	<u>9</u>
8.	Contrôle de fabrication	<u>10</u>
9.	Contrôle de la qualité	<u>10</u>
10.	Analyse du matériel d'emballage	<u>11</u>
11.	Analyse du produit fini	<u>11</u>
12.	Dossiers	<u>11</u>
13.	Échantillons	<u>11</u>
14.	Stabilité	<u>12</u>
15.	Produits stériles	<u>12</u>
	Annexe 1	<u>13</u>
	Membres du comité BPF	<u>14</u>

1. INTRODUCTION

1.1 Définition

Le «dossier de référence de l'établissement» (DRE) contient des données concrètes, précises et concises sur l'établissement ainsi que d'autres renseignements pertinents relativement aux BPF du titre 2 du règlement d'application de la *Loi sur les aliments et drogues*. Le dossier de référence de l'établissement ne devrait décrire que les opérations de fabrication qui se déroulent dans l'établissement nommé ainsi que toutes les opérations étroitement intégrées qui se déroulent dans des bâtiments adjacents ou annexes. Ce dossier est préparé, tenu et mis à jour par le titulaire de licence.

1.2 But

Le dossier de référence de l'établissement a pour but de fournir un profil de l'établissement comprenant des faits sur l'entreprise (p. ex. structure, données de base, etc.), les activités de l'entreprise (p. ex. noms des médicaments produits, formes posologiques, emballage, etc.), le personnel, les locaux (p. ex. plans d'aménagement, etc.), le matériel (p. ex. fonctions, caractéristiques, etc.), selon la présente ligne directrice.

1.3 Avantages prévus

- Une inspection dans le cadre du Programme des médicaments prendra moins de temps puisqu'on n'aura pas besoin d'obtenir l'information contenue dans le dossier de référence de l'établissement qui aura déjà été fournie par le titulaire de licence.
- Le rapport d'inspection sera plus précis et, de ce fait, plus facile à comprendre, vu que l'information figurant dans le dossier de référence de l'établissement n'y sera pas incluse.

1.4 Présentation

Un dossier de référence de l'établissement doit être succinct; il ne doit pas compter plus de trente pages de 8 1/2 sur 11 po. Le style, la présentation et les rubriques adoptés pour le DRÉ et décrits dans la présente ligne directrice sont en accord avec les conventions internationales.

Le dossier de référence de l'établissement doit être soumis sous forme de feuilles volantes numérotées. Sur chaque page doivent figurer la date de publication, la date de révision et la date d'entrée en vigueur. Le DRÉ comprend 14 sections, chacune devant commencer sur une nouvelle feuille. Cette façon de procéder facilite les mises à jour et le remplacement des pages révisées.

Dans la mesure du possible, il faudrait présenter l'information sous forme de plans simples, de croquis ou de schémas plutôt que sous forme de texte narratif. Le format de ces plans, etc., ne devrait pas dépasser 8 1/2 sur 11 po. Des limites ont été établies en ce qui concerne la longueur du texte. Si l'on a besoin de renseignements plus détaillés, l'inspecteur pourra y voir durant l'inspection.

Les formulaires pour les lignes directrices sur le dossier de référence de l'établissement soumis forme électroniques sont acceptables à condition qu'ils soient rédigés en format WordPerfect ou Microsoft Word.

1.5 Consignes

- Le dossier de référence de l'établissement ne doit être révisé qu'en cas de modifications importantes susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité du produit. Seules les pages de remplacement doivent être soumises de nouveau.
- Le DRE peut être soumis directement à Ottawa plutôt qu'à l'importateur, si celui-ci en est avisé.
- S'il y a plusieurs importateurs, une seule copie du DRE doit être soumise à Ottawa pour autant que le DRE comporte les renvois nécessaires et que l'importateur en soit avisé.
- Le mode de présentation préconisé par la P.I.C. pour le "dossier d'établissement" (Site Master File) est acceptable en lieu et place du mode de présentation préconisé pour le DRE.
- Il incombe au mandataire canadien de prendre les dispositions nécessaires concernant le DRE étranger.
- Le DRE s'applique aux médicaments d'usage humain et à ceux d'usage vétérinaire.
- Le DRE devra être traduit s'il a été rédigé dans une langue étrangère.
- Le DRE ne constitue pas, en soi, une preuve de l'application des BPF.

2. INFORMATION GÉNÉRALE

- Renseignements brefs sur l'entreprise, notamment son nom et son adresse, ses liens avec d'autres établissements et, en particulier, toute information pertinente permettant de comprendre les opérations de fabrication (au maximum, 250 mots ou une page).
- Nom et emplacement exact de l'établissement, y compris numéro de téléphone, numéro de fax, adresse Internet et numéro de téléphone où l'on peut appeler 24 heures sur 24, avec le nom d'une personne-ressource.
- Numéro de licence de l'établissement.

- Type de produits pharmaceutiques (à usage humain ou vétérinaire) manipulés, c'est-à-dire fabriqués, importés, emballés, testés et entreposés, y compris forme posologique, DIN / pour exportation seulement.
- Antibiotiques, produits antinéoplasiques, stéroïdes, hormones ou autres substances toxiques ou dangereuses manipulées, en précisant la façon dont ils sont manipulés et s'ils sont destinés à un usage ou destinés à être utilisés dans le cadre d'une campagne.
- Produits autres que des médicaments (cosmétiques, aliments, etc.) qui sont fabriqués, importés, emballés, testés ou entreposés dans l'établissement.
- Recours à de l'aide scientifique ou analytique ou à un autre type d'aide technique de l'extérieur pour la fabrication et l'analyse. Incrire le nom des personnes auxquelles on a recours, leur adresse et leurs numéros de téléphone et de fax, et rédiger une brève description (pas plus de 100 mots ou 1/2 page) de l'activité entreprise par chacune d'elles.
- Brève description de l'établissement (pas plus de 250 mots ou 1 page) qui comprend l'emplacement et l'environnement immédiat.

Exigences, titre 2, C.02.004

3. LOCAUX

- Taille de l'établissement.
- Type et âge des immeubles et plans d'implantation simples indiquant les zones de production et d'activité. Dans la mesure du possible, utiliser des feuilles de 8 1/2 sur 11 po.
- Plan simple ou description des zones de fabrication indiquant l'échelle (il n'est pas nécessaire de fournir des dessins d'architecture ou techniques). Nommer les zones et annoter les plans.
- Construction et finis. (500 mots ou moins.) S'il s'agit d'une grosse usine, se limiter aux zones critiques (p. ex. préparation, emballage et zones critiques d'entreposage).
- Brève description des systèmes de ventilation. (500 mots ou moins.) Il faut donner plus de détails en ce qui concerne les zones critiques présentant des risques potentiels de contamination aérogène. (Il est préférable de fournir des schémas du système.)
 - La description doit porter sur les points suivants :
 - particularités du système d'approvisionnement d'air;
 - température;
 - humidité;
 - pression différentielle et taux de renouvellement d'air;
 - passage unique ou taux de recirculation (%).

- Conception et efficacité des filtres, p. ex. :
 - filtres à sacs, effic. à 99 p. 100;
 - filtres absolus (HEPA), effic. à 99,99 p. 100.
- Il faut donner des détails sur tout dispositif d'alarme installé sur le système de ventilation.
- Il faut indiquer la fréquence minimale des changements de filtres.
- Si des tests au DOP sont utilisés, préciser le point où il sont réalisés.
- Il faut mentionner la classification des locaux utilisés pour la fabrication de produits stériles.
- Zones spéciales réservées à la manipulation de matières très toxiques, dangereuses et sensibilisantes.
- Brève description des systèmes d'approvisionnement en eau (il est préférable de fournir des schémas des systèmes et d'en indiquer la capacité, p. ex. quantité maximale par heure). La description doit inclure les points suivants :
 - matériaux de construction des réservoirs et des conduites;
 - caractéristiques de tous les filtres dans le système;
 - si l'eau est stockée puis remise en circulation, quelle est sa température au point de retour;
 - caractéristiques de l'eau produite : a) propriétés chimiques; b) conductivité et c) résultats des analyses microbiologiques;
 - points d'échantillonnage et fréquence des tests;
 - procédure et fréquence des traitements d'assainissement.
- Entretien (description des programmes prévus d'entretien préventif et du système de registre). (250 mots.)
- Validation des systèmes d'air et mécanismes accessoires: inclure une brève description des études de validation effectuées incluant les protocoles, les sous-contractants, les résultats, etc.

4. ÉQUIPEMENT

- Brève description du matériel principal des laboratoire de production et de contrôle (il n'est pas nécessaire de fournir une liste du matériel). Les marques et les numéros de modèles ne doivent pas obligatoirement être indiqués.

- Description des programmes prévus d'entretien préventif et du système de registre. Il faut indiquer s'il existe des procédures écrites et des formulaires de rapport, le nom des responsables et le mode de fonctionnement du système.
- Les machines sont-elles construites avec des matériaux appropriés (p. ex. acier inoxydable de grade 316 selon l'AISI pour le matériel en contact avec les produits)?
- Les autres matériaux ont-ils été validés de façon appropriée (p. ex. polypropylène, laiton chromé, PVC, matières plastiques non réactives)?
- Le matériel est-il conçu de manière à faciliter le nettoyage?
- Une description générale suffit (p. ex. machine à comprimer rotative, etc.). Si le matériel est muni de dispositifs supplémentaires, il faut l'indiquer (p. ex. appareil de pesage automatique muni d'une imprimante; étiqueteuse munie d'un lecteur de code à barres pour les étiquettes; une imprimante à repiquer les numéros de lot et les dates de péremption; un appareil de lyophilisation muni d'un stérilisateur à vapeur).
- En ce qui concerne le laboratoire de contrôle de la qualité, ne donner que des descriptions générales (p. ex. pH-mètre, matériel chromatographique CGL, chromatographie liquide à haute performance (HPLC) avec systèmes informatiques, appareils de granulométrie).
- Pour ce qui est de la microbiologie, donner des descriptions générales (p. ex. étuves (plages de température), installations pour les tests LAL, les tests de stérilisation par filtration sur membrane, les antibiogrammes, etc.).
- En particulier, donner une brève description de l'utilisation des ordinateurs, des microprocesseurs, etc. dans l'usine.
- Entretien (250 mots ou une page)
 - Qui est responsable de l'entretien et de la réparation?
 - Existe-t-il des procédures écrites et des clauses contractuelles concernant le travail effectué à l'extérieur?
 - Les programmes d'entretien qui pourraient avoir des effets sur la qualité des produits sont-ils clairement indiqués?
 - Tient-on des registres sur :
 1. le type et la fréquence des réparations et des vérifications?
 2. les détails des réparations et des modifications?
 - Fait-on connaître les rapports aux utilisateurs?
 - Qualification, validation et étalonnage (750 mots ou 3 pages)
 - Décrire brièvement la politique générale de l'entreprise et les protocoles de qualification et de validation (prospective et rétrospective).

- Le matériel critique est-il revalidé de façon régulière?
- Décrire le système de mise en circulation ou de fourniture de lots destinés à la mise au point de médicaments ou à la validation.
- Quelles sont les dispositions prises en ce qui concerne la validation d'ordinateurs, y compris la validation de logiciels?
- Décrire la politique sur l'étalonnage du matériel et la tenue de registres.

Exigences, titre 2, C.02.006

5. PERSONNEL

- Nombre d'employés affectés à la production, au contrôle de la qualité, à l'entreposage, à la distribution et à l'ingénierie.
- Organigramme indiquant les rapports hiérarchiques en ce qui concerne l'assurance de la qualité, y compris le contrôle de la production et de la qualité.
- Compétences, expérience et responsabilités du personnel clé et leur remplacement dans leurs absence.
- Aperçu des dispositions prises en ce qui a trait à la formation de base et à la formation en cours d'emploi, aux méthodes utilisées, à l'évaluation, au recyclage et à la tenue de dossiers.

Exigences, titre 2, C.02.007, C.02.008

6. HYGIÈNE

- Programme comprenant la validation, la surveillance et les noms des produits de nettoyage.
- Systèmes d'approvisionnement en eau, d'approvisionnement d'air et de dépoussiérage.
- Manutention des déchets.
- Lutte antiparasitaire.
- Vêtement utilisés dans l'usine (description, utilisation, manipulation et blanchissage).
- Santé du personnel, y compris les personnes responsables de vérifier la santé des employés, les examens médicaux, la déclaration des maladies.
- Assainissement
- Procédures de nettoyage pour les zones et le matériel de fabrication (250 mots ou une page)
 - Existe-t-il des instructions et des procédures écrites pour le nettoyage, les produits de nettoyage et leur concentration selon la méthode utilisée, ainsi que pour la fréquence des nettoyages?
 - Change-t-on les produits de nettoyage de temps en temps?
 - Les procédures de nettoyage ont-elles été validées? Quelle méthode a été utilisée pour évaluer l'efficacité du nettoyage?
 - Les méthodes de nettoyage sont-elles régulièrement contrôlées au moyen de procédés chimiques ou microbiologiques?
 - Quelles sont les méthodes de nettoyage (et la fréquence des nettoyages) utilisées pour le système d'approvisionnement en eau, le système de manipulation et les systèmes de dépoussiérage?

Exigences, titre 2, C.02.009, C.02.010

7. ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

- Brève description de la manipulation et de l'analyse des matières premières, y compris l'échantillonnage, la mise en quarantaine, la libération, l'entreposage et la manipulation des matières premières rejetées.

Exigences, titre 2, C.02.011, C.02.012

8. CONTRÔLE DE FABRICATION

- Schémas de production/diagrammes de circulation
- Identification des matières premières
- Entreposage en cours de fabrication
- Analyse en cours de fabrication
- Manipulation et contrôle des constituants, en cours de fabrication et dans les produits finis (échantillonnage, mise en quarantaine, mise en circulation, entreposage)
- Matières retraitées/recyclées/rejetées
- Description des systèmes informatiques
- Ordinogrammes logiques
- Élaboration de logiciel
- Validation de systèmes informatiques
- Système de rappel (système de distribution, responsabilités, phases)
- Auto-inspection
- Compétences des entrepreneurs et des fournisseurs
- Validation des processus

Exigences, titre 2, C.02.013, C.02.014, C.02.015

9. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

- Description des systèmes de contrôle de la qualité et des activités du service de contrôle de la qualité, notamment :
 - liste général du matériel
 - politique qualité
 - organisation et principes de l'assurance de la qualité
 - responsabilités
 - contrôle de la conception et de l'élaboration
 - contrôle des changements
 - mise en circulation des produits finis
 - traitement des plaintes
 - participation du service de contrôle de la qualité à la préparation, à l'examen et à la distribution des documents, en particulier ceux qui concernent les méthodes d'essai en fonction des spécifications et les critères de mise en circulation.

Exigences, titre 2, C.02.016, C.02.017

10. ANALYSE DU MATÉRIEL D'EMBALLAGE

- Brève description de la manipulation et de l'analyse du matériel d'emballage, y compris la mise en quarantaine, l'échantillonnage, la libération, l'entreposage et la manipulation du matériel rejeté.
- Description du programme de certification du vendeur, si utilisé. Description de la procédure en cas de produits non-conformes, re-certification des vendeurs, etc.

Exigences, titre 2, C.02.018, C.02.019

11. ANALYSE DU PRODUIT FINI

- Brève description de la manipulation et de l'analyse des produits finis, y compris la mise en quarantaine, l'échantillonnage, la libération, l'entreposage et la manipulation des produits rejetés.

Exigences, titre 2, C.02.020, C.02.021, C.02.022, C.02.023, C.02.024

12. DOSSIERS

Brève description du système en ce qui concerne les points suivants :

- Mode opératoire normalisé (préparation, révision, distribution)
- Personne responsable
- Documents-types de production
- Temps de conservation
- Microfilms
- Dossiers électroniques
- Système de numérotation des lots
- Documentation sur les lots individuels
- Dossiers de distribution

Exigences, titre 2, C.02.025, C.02.026

13. ÉCHANTILLONS

Brève description des éléments suivants :

- Entreposage

- Temps de conservation

Exigences, titre 2, C.02.027, C.02.028

14. STABILITÉ

- Description du programme
- Données probantes concernant la durée de conservation

Exigences, titre 2, C.02.029

15. PRODUITS STÉRILES

(S'il en a déjà été question, des renvois suffisent.)

- Locaux (classification des locaux/zones)
- Équipement
- Personnel
- Hygiène
- Contrôle de la fabrication

ANNEXE 1

Veillez soumettre le “**dossier de référence de l'établissement**” domestique à :

Centre opérationnel de l'Atlantique
Inspectorat de la Direction générale des
produits de santé et des aliments
Suite 1625, 16e étage
1505, rue Barrington
Halifax (Nouvelle-Écosse) B3J 3Y6
Gestionnaire opérationnel
Téléphone : (902) 426-2160

Centre opérationnel du Manitoba et de la
Saskatchewan
Inspectorat de la Direction générale des
produits de santé et des aliments
510, boul. Lagimodière
Winnipeg (Manitoba) R2J 3Y1
Gestionnaire opérationnel
Téléphone : (204) 984-1341

Centre opérationnel du Québec
Inspectorat de la Direction générale des
produits de santé et des aliments
1001, rue St-Laurent ouest
Longueuil (Québec) J4K 1C7
Gestionnaire opérationnel
Téléphone : (450) 646-1353

Centre opérationnel de l'Ouest
Inspectorat de la Direction générale des
produits de santé et des aliments
4595, Canada Way, 4^e étage
Burnaby (Colombie-Britannique) V5G 4P2
Gestionnaire opérationnel
Téléphone : (604) 666-3704

Centre opérationnel de l'Ontario et Nunavut
Inspectorat de la Direction générale des
produits de santé et des aliments
2301, avenue Midland
Scarborough (Ontario) M1P 4R7
Gestionnaire opérationnel
Téléphone : (416) 973-1600

Inspectorat de la Direction générale des
produits de santé et des aliments
Inspectorat Ottawa
Édifice Graham Spry, 2^e étage
250, avenue Lanark
Localisateur postal : 2002B
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Chef de l'Unité d'inspection BPF des
médicaments
Téléphone : (613) 957 - 1492

Membres du comité BPF

Name	Title / Office / Bureau	Location
Riaz Akhtar	Inspecteur des médicaments, Région l'Atlantique, BCAL	Moncton, N.B.
Benoit Binette, Sec.	Inspecteur des médicaments, Région du Québec, BCAL	Longueuil, Que.
Jack Basarke	Responsable de sujet des accords de reconnaissance mutuelle, BCAL	Scarborough, Ont.
Lauraine Begin	Officier, BP C	Ottawa, Ont.
Sheila Weilock	Inspecteur des médicaments, Région de l'Ouest, BCAL	Burnaby, B.C.
Cara Murray	Inspecteur des médicaments, Région de l'Ontario, BCAL	Scarborough, Ont.
Raymond Giroux	Inspecteur des médicaments, Région du Québec, BCAL	Longueuil, Que.
Jean Saint-Pierre	Agent de conformité, OCPC, BCAL	Ottawa, Ont.
Sultan Ghani	Gestionnaire, Division de la qualité pharmaceutique, BÉP	Ottawa, Ont.
Daryl Krepps	Conseillère sénior en réglementation, BBR	Ottawa, Ont.
Randy Stephanchew	Spécialiste de BPF, Région du centre, BCAL	Winnipeg, Man
France Dansereau, Chef	Chef, Unité des BPF, OCPC, BCAL	Ottawa, Ont.
Stephane Taillefer	Agent de conformité, OCPC, BCAL	Longueuil, Que.
Yves Roy	Agent de conformité, BCE	Ottawa, Ont.

BCAL Bureau de la conformité et d'application de la loi maintenant l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA).

BPC Bureau de la politique et coordination fait maintenant partie de la Direction des produits thérapeutiques (DPT).

BEP Bureau de l'évaluation pharmaceutique fait maintenant partie de la Direction des produits thérapeutiques (DPT).

BPBR Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques maintenant la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG).

OCPC Office de la conformité, planification et coordination maintenant Centre national de coordination (CNC).