



Health
Canada

Santé
Canada

LIGNE DIRECTRICE

Monographies de produit

Publication autorisée par la
ministre de la Santé

Date d'adoption	2016/06/17
Date de révision	2016/12/09
Date d'entrée en vigueur	2017/06/09

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

<p>Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximalisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2016

Also available in English under the following title: Guidance Document: Product Monograph

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques de Santé Canada 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 d'une façon 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. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Il convient d'en discuter à l'avance avec le secteur de programme pertinent afin que l'on n'aboutisse pas à la conclusion que les exigences législatives ou réglementaires applicables ne sont pas satisfaites.

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

Ce document être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

HISTORIQUE DE RÉVISION DU DOCUMENT

Version	Nom du document	Modification apportée	Dates
1	Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit	Première diffusion de la ligne directrice et des modèles	Date d'approbation 2003/09/22 Date d'entrée en vigueur 2004/10/01
2	Ligne directrice : Monographies de produit	Section sur le surdosage <ul style="list-style-type: none"> • Ajout d'un encadré normalisé Déclaration des effets secondaires soupçonnés <ul style="list-style-type: none"> • Mises à jour administratives 	Date d'entrée en vigueur 2010/01/01
3	Ligne directrice : Monographies de produit	Partie III : Renseignements pour le patient sur le médicament <ul style="list-style-type: none"> • La partie III, auparavant intitulée « Renseignements pour le consommateur », a été révisée de façon à inclure des éléments en langage clair, notamment une nouvelle formulation et un nouveau format. 	Date d'approbation 2013/09/12 Date d'entrée en vigueur 2014/06/01
4	Ligne directrice : Monographies de produit	Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé Partie II : Renseignements scientifiques Annexes A, B, C, D Les 5 modèles connexes <ul style="list-style-type: none"> • Ces sections ont été révisées de façon à rendre le langage plus clair, notamment par une réorganisation de l'information. 	Date d'approbation 2016/06/17 Date de révision 2016/12/09 Date d'entrée en vigueur 2017/06/09

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION.....	1
1.1	Objet.....	1
1.2	Qu'est-ce qu'une monographie de produit?.....	1
1.3	Répercussions médicales et scientifiques.....	1
1.4	Répercussions réglementaires.....	2
1.4.1	Monographie de produit.....	2
1.4.2	Renseignements d'ordonnance.....	3
1.4.3	Renseignements pour le patient sur le médicament.....	3
1.5	Moment où une monographie de produit est requise.....	3
1.6	Révisions.....	4
1.7	Distribution.....	4
1.8	Demandes de renseignements.....	5
1.9	Principes directeurs.....	5
1.10	Utilisation de la ligne directrice.....	5
1.10.1	Modèle.....	6
2	RÉDACTION D'UNE MONOGRAPHIE DE PRODUIT STANDARD.....	6
2.1	Instructions générales.....	7
2.2	Guide de style.....	7
2.3	Page-titre.....	8
2.4	Récents modifications importantes de l'étiquette.....	9
2.5	Table des matières.....	10
3	PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	10
3.1	Indications.....	10
3.1.1	Sous-ensembles de patients.....	11
3.2	Contre-indications.....	13
3.3	Emplacement de l'encadré « Mises en garde et précautions importantes ».....	13
3.4	Posologie et administration.....	14
3.4.1	Considérations posologiques.....	14
3.4.2	Posologie recommandée et modification posologique.....	14
3.4.3	Administration.....	15
3.4.4	Dose oubliée.....	17
3.5	Surdosage.....	17
3.6	Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.....	17
3.7	Mises en garde et précautions.....	18
3.7.1	Encadré « Mises en garde et précautions importantes ».....	18
3.7.2	Sous-titres particuliers.....	19
3.8	Effets indésirables.....	24
3.8.1	Définitions et terminologie.....	24
3.8.2	Renseignements généraux.....	25

3.8.3	Aperçu des effets indésirables	26
3.8.4	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	27
3.8.5	Effets indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques	29
3.8.6	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	30
3.8.7	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants).....	30
3.8.8	Effets indésirables identifiés après la mise en marché	31
3.9	Interactions médicamenteuses.....	31
3.9.1	Encadré « Interactions médicamenteuses graves ».....	32
3.9.2	Aperçu	32
3.9.3	Interactions médicament-médicament.....	32
3.9.4	Interactions médicament-aliment	33
3.9.5	Interactions médicament-plante médicinale	34
3.9.6	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	34
3.9.7	Interactions médicament-style de vie	34
3.10	Mode d'action et pharmacologie clinique.....	35
3.10.1	Mode d'action.....	35
3.10.2	Pharmacodynamique	35
3.10.3	Pharmacocinétique.....	36
3.11	Entreposage, stabilité et traitement	38
3.12	Instructions particulières de manipulation	40
4	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	40
4.1	Renseignements pharmaceutiques.....	40
4.1.1	Substance médicamenteuse	40
4.2	Essais cliniques	41
4.2.1	Études sur l'efficacité et l'innocuité	41
4.2.2	Études pivots comparatives sur la biodisponibilité	43
4.3	Microbiologie.....	43
4.4	Toxicologie non clinique.....	43
4.5	Monographies de produits de soutien.....	45
5.	PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	45
5.1	Introduction	45
5.2	Langage	46
5.3	Guide de style.....	47
5.3.1	Illustrations	48
5.4	Lisibilité et facilité d'utilisation	48
5.5	Utilisation du modèle	50
5.5.1	Généralités.....	50
5.5.2	Avertissement préliminaire.....	50
5.5.3	Au sujet du médicament	51
5.5.4	Mises en garde et précautions.....	52

5.5.5	Interactions	53
5.5.6	Bonne utilisation.....	53
5.5.7	Effets indésirables.....	55
5.5.8	Déclaration des effets secondaires.....	56
5.5.9	Entreposage	56
5.5.10	Renseignements supplémentaires	56
5.5.11	Date.....	57
6	GLOSSAIRE.....	57
Annexe A	Rédaction d'une monographie de produit pour un produit avec un Avis de conformité avec conditions	A-1
Annexe B	Rédaction d'une monographie de produit pour un produit de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D).....	B-1
Annexe C	Rédaction d'une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe C	C-1
Annexe D	Rédaction d'une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe D	D-1

1 INTRODUCTION

1.1 Objet

La présente ligne directrice a pour objet d'aider les promoteurs à concevoir des monographies de produit selon les paramètres acceptables en matière de format et de contenu. La monographie de produit fait partie intégrante des présentations de drogue nouvelle, des suppléments aux présentations de drogue nouvelle, des présentations abrégées de drogue nouvelle et des suppléments aux présentations abrégées de drogue nouvelle. La monographie de produit a pour but d'offrir les renseignements nécessaires pour assurer l'innocuité et l'efficacité du recours à une drogue nouvelle et d'agir également à titre de document de référence auquel seront comparés tous les documents promotionnels ou publicitaires.

1.2 Qu'est-ce qu'une monographie de produit?

Une monographie de produit est un document scientifique factuel sur un médicament qui, sans avoir recours à des documents promotionnels, décrit les propriétés, les allégations, les indications et le mode d'emploi propres au médicament en question, et qui contient tout autre renseignement pouvant être requis pour une utilisation sûre, efficace et optimale de ce médicament. Une monographie de produit doit comprendre les renseignements appropriés en ce qui concerne le nom du médicament, sa classification thérapeutique ou pharmacologique, ses effets et/ou les données de pharmacologie clinique à son sujet et ses indications. La monographie doit également comprendre les contre-indications, la posologie et le mode d'administration, les symptômes et le traitement du surdosage, les formes posologiques, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les effets sur les épreuves de laboratoire, les conditions d'entreposage et les données sur la stabilité, les instructions particulières de manipulation, les renseignements pharmaceutiques, les renseignements sur les essais cliniques, la microbiologie, la toxicologie et les renseignements destinés aux patients. En outre, la monographie de produit doit également indiquer les dates de la première approbation et de la révision en vigueur.

1.3 Répercussions médicales et scientifiques

Du point de vue médical et scientifique, le principal objectif d'une monographie de produit est de fournir les renseignements essentiels pouvant être requis pour l'utilisation sûre et efficace d'un nouveau médicament.

Pour les professionnels de la santé, les renseignements fournis doivent s'avérer aussi significatifs et utiles que possible. Toutefois, on ne doit inclure dans la monographie de produit que les indications et les utilisations cliniques qui sont fondées sur des preuves substantielles d'efficacité et d'innocuité, et qui font l'objet d'une présentation de drogue nouvelle ou d'une présentation abrégée de drogue nouvelle, ou d'un supplément à une ou l'autre de ces présentations qui est

sanctionné par un avis de conformité en vertu de l'article C.08.004 du *Règlement sur les aliments et drogues*. La monographie de produit ne constitue pas un répertoire de tous les renseignements actuellement disponibles au sujet d'un médicament. La monographie de produit s'appuie principalement sur les données présentées par un promoteur et évaluées par Santé Canada dans le cadre du processus d'examen réglementaire et d'autorisation des médicaments. Par conséquent, la monographie de produit ne peut pas refléter l'ensemble des données probantes existantes.

1.4 Répercussions réglementaires

1.4.1 Monographie de produit

La monographie de produit est un document qui sera considéré par Santé Canada comme faisant partie de l'avis de conformité en ce qui concerne une présentation de drogue nouvelle ou, le cas échéant, un supplément à une présentation de drogue nouvelle et une présentation abrégée de drogue nouvelle ou un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle.

La monographie de produit sert de document de référence auquel seront comparés tous les documents promotionnels ou publicitaires distribués ou approuvés par le promoteur au sujet du médicament en question. La monographie de produit répond aux objectifs suivants :

- Elle comprend toutes les recommandations qui doivent être faites en ce qui concerne la drogue nouvelle comme l'exigent les alinéas C.08.002(2)(k) et C.08.003(2)(h) du *Règlement sur les aliments et drogues*.
- Elle répond aux exigences liées au mode d'emploi adéquat pour les drogues nouvelles qui sont précisées dans un certain nombre d'articles traitant de l'étiquetage aux Parties C, D et G du *Règlement sur les aliments et drogues*.
- Elle indique les renseignements qui doivent être fournis sur demande en l'absence d'une notice d'accompagnement du produit pour un nouveau médicament et lorsqu'un professionnel de la santé demande des renseignements portant sur l'utilisation clinique.
- Elle indique les renseignements qui doivent être fournis aux patients en ce qui concerne l'utilisation du produit (soit la Partie III, Renseignements pour le patient sur le médicament).
- Elle détermine les limites et les paramètres pour tous les documents de publicité, de recommandation, de promotion ou d'information distribués ou autrement approuvés par le promoteur. Le paragraphe C.08.002(2) du *Règlement sur les aliments et drogues* interdit les publicités portant sur toute drogue nouvelle pour toute utilisation de la drogue ou sur toute allégation n'ayant pas fait l'objet d'une présentation autorisée. Puisque ces renseignements apparaissent dans la monographie de produit, aucune publication ni aucun document d'ordre

professionnel ne doit être cité, distribué ou autrement offert par le promoteur s'il porte sur des allégations ou des indications n'étant pas soutenues par la monographie de produit en vigueur.

1.4.2 Renseignements d'ordonnance

Les renseignements décrits à la Partie I (Renseignements pour le professionnel de la santé) de la monographie de produit comprennent les renseignements d'ordonnance. Cette partie de la monographie de produit répond aux objectifs suivants :

- Elle indique les renseignements qui doivent être fournis lorsqu'une notice d'accompagnement du produit accompagne un nouveau médicament.
- Elle indique les renseignements qui doivent être fournis comme partie intégrante de tout document d'ordre professionnel, promotionnel ou publicitaire, sauf s'il s'agit d'une note de rappel.

Pour un nouveau médicament, en plus de la Partie I, les renseignements décrits dans la Partie III (Renseignements pour le patient sur le médicament) de la monographie de produit peuvent également être fournis dans la notice d'accompagnement du produit.

1.4.3 Renseignements pour le patient sur le médicament

L'information décrite à la Partie III (Renseignements pour le patient sur le médicament) de la monographie de produit est destinée au patient. Cette portion de la monographie de produit indique l'information devant être fournie au patient ou au consommateur sous la forme d'un document distinct au moment de la délivrance du médicament ou sous la forme d'un dépliant joint à l'emballage.

1.5 Moment où une monographie de produit est requise

Une ébauche de la monographie de produit proposée ou révisée doit être incorporée au volume principal lorsqu'une présentation de drogue nouvelle, un supplément à une présentation de drogue nouvelle, une présentation abrégée de drogue nouvelle ou un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle est déposé que ce soit pour un médicament vendu avec ordonnance ou en vente libre.

Santé Canada avisera le promoteur lorsqu'une présentation de drogue nouvelle ou un supplément à une présentation de drogue nouvelle est jugé incomplet par rapport aux exigences de l'article C.08.002 ou C.08.003 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

1.6 Révisions

Une monographie de produit peut être révisée en déposant un préavis de modification acceptable, un supplément à une présentation de drogue nouvelle ou un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle. Le promoteur doit procéder à des révisions chaque fois que des mises à jour importantes de la monographie de produit sont nécessaires pour y inclure des ajouts ou d'autres changements relatifs à l'innocuité (spécialement en ce qui concerne les mises en garde, les précautions, les effets indésirables et le mode d'administration) que des renseignements nouvellement disponibles peuvent rendre nécessaires. La monographie de produit doit également être révisée chaque fois que l'on dispose de renseignements substantiels justifiant de nouvelles indications importantes ou lorsque d'autres changements ou suppressions sont requis dans les indications ou les conditions d'utilisation résultant d'information additionnelle disponible. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'avertir le professionnel de la santé ou le patient des dangers particuliers ou de publier des mises en garde spéciales avant la révision de la monographie de produit.

Conformément à l'alinéa C.08.006(f) du *Règlement sur les aliments et drogues*, Santé Canada peut exiger que le promoteur procède à une révision de la monographie de produit si, par suite de nouveaux renseignements, celle-ci est considérée comme fautive, trompeuse ou incomplète de quelque point de vue que ce soit. Chaque fois que des rapports périodiques sur une drogue nouvelle sont exigés, conformément à l'alinéa C.08.008(a) du *Règlement sur les aliments et drogues*, le promoteur doit déterminer si des changements importants doivent être apportés à la monographie de produit en raison de ces renseignements supplémentaires.

1.7 Distribution

Le promoteur doit fournir un exemplaire de la plus récente monographie de produit (y compris les Renseignements pour le patient sur le médicament) aux professionnels de la santé lorsqu'ils demandent de la documentation professionnelle ou tout autre renseignement sur l'utilisation clinique d'une drogue nouvelle. Pour les produits qui ont reçu un avis de conformité (AC) et qui sont mis sur le marché, la monographie de produit doit être disponible dans les deux langues officielles.

La section intitulée « Renseignements pour le professionnel de la santé » de la monographie de produit peut également être offerte sous forme de notice d'accompagnement du produit. Par conséquent, cette section doit être offerte dans le cadre de la promotion ou de la publicité d'un médicament ou incluse dans les manuels de référence distribués ou approuvés par le promoteur. Pour un nouveau médicament, les Renseignements pour le patient sur le médicament peuvent également être fournis dans la notice d'accompagnement du produit.

Un exemplaire de la plus récente monographie de produit (y compris les Renseignements pour le patient sur le médicament) doit être remis aux professionnels de la santé avant ou pendant la

première promotion ou mise sur le marché directe d'une drogue nouvelle, ainsi qu'à tout professionnel de la santé à qui le promoteur vend une drogue nouvelle avant qu'elle soit généralement disponible.

Pour obtenir des renseignements complémentaires, se reporter à la *Ligne directrice : Étiquetage des médicaments pharmaceutiques destinés à l'usage des humains* de Santé Canada.

1.8 Demandes de renseignements

La Division de la gestion de projets réglementaires de la Direction des produits thérapeutiques ou le Bureau des affaires réglementaires de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques peuvent répondre aux questions des promoteurs relatives à la soumission d'une ébauche de monographie de produit. Des demandes de renseignements généraux peuvent être envoyées à RPM_Division-GPR_Division@hc-sc.gc.ca ou à dpbtg_bar@hc-sc.ca.

1.9 Principes directeurs

Les monographies de produit doivent être rédigées en fonction des principes directeurs suivants :

- Éviter le chevauchement des renseignements. Dans la mesure du possible, chaque élément d'information devrait n'apparaître qu'une seule fois au sein d'une même monographie.
- Les renseignements clés doivent être faciles à repérer.
- Les renseignements doivent être présentés de façon uniforme en vue d'en faciliter la récupération, particulièrement dans un environnement électronique. Cela nécessite l'uniformisation de la terminologie et l'ajout d'hyperliens pour la recherche.

1.10 Utilisation de la ligne directrice

La partie principale du présent document est connue sous le nom de « document de base » et offre des directives pour la rédaction d'une monographie de produit standard. En ce qui concerne les autres médicaments qui présentent des exigences particulières en matière de renseignements, veuillez consulter les annexes suivantes :

Avis de conformité avec conditions (AC-C)	Annexe A
Produits de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D)	Annexe B
Produits visés à l'annexe	CAnnexe C
Produits visés à l'annexe	DAnnexe D

Si plus d'une annexe s'applique à une même monographie de produit (p. ex., un produit biologique qui présente également un AC-C), les exigences de chacune des annexes en cause doivent être incorporées à la monographie de produit.

1.10.1 Modèle

Une monographie de produit devrait être élaborée dans le même logiciel que les autres documents de présentation. Un modèle électronique (en format Microsoft Word[®]) pour une monographie standard, de même que celles mentionnées plus haut, est fourni avec cette ligne directrice.

Les instructions pouvant s'avérer utiles dans le cadre de la rédaction d'une monographie de produit apparaissent entre crochets [...] et doivent être supprimées par le promoteur pendant la rédaction.

Les renseignements devant faire partie de la monographie de produit apparaissent entre crochets triangulaires <...>.

2 RÉDACTION D'UNE MONOGRAPHIE DE PRODUIT STANDARD

Chaque monographie de produit comprend trois parties distinctes :

Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé

Contient les renseignements requis pour prescrire, délivrer et administrer le médicament de façon sûre et appropriée.

Partie II : Renseignements scientifiques

Contient la recherche et les renseignements de nature scientifique plus détaillés, tels que la toxicologie non clinique et des données d'études sur les animaux et d'essais cliniques chez l'homme. Cette partie complète et étoffe les renseignements fournis à la Partie I.

Partie III : Renseignements pour le patient sur le médicament

Contient les renseignements tirés des Parties I et II qui aident le patient à comprendre quel est ce médicament, comment l'utiliser et quels sont les effets secondaires possibles. Ces renseignements doivent également servir de guide pour aider les professionnels de la santé à repérer facilement les renseignements requis pour conseiller leurs patients. Ils sont présentés dans une langue et selon un format qui s'avère approprié pour les patients et le grand public. La Partie III est exigée pour tous les médicaments, sans égard au lieu d'utilisation [(p. ex., hôpital)] ou à la voie d'administration (p. ex., par un tiers).

2.1 Instructions générales

La ligne directrice présente les sections de la monographie de produit dans l'ordre selon lequel elles doivent apparaître. Santé Canada reconnaît qu'il est possible que la présente ligne directrice ne traite pas des exigences en matière de renseignements propres à tous les médicaments; le recours au jugement individuel demeure déterminant dans l'évaluation de la façon de présenter les renseignements en question. Lorsqu'une section est omise, le promoteur doit en expliquer les raisons.

- Le terme « professionnel de la santé » est celui qui est privilégié et qui doit être utilisé dans la Partie I (Renseignements pour le professionnel de la santé) et dans la Partie II (Renseignements scientifiques) de la monographie de produit lorsque l'on désire faire référence à l'ensemble des professionnels. Il doit également être utilisé en remplacement de termes tels que « fournisseur de soins de santé », « praticien de la santé », et cetera (etc.).
- Pour les produits pharmaceutiques sur ordonnance et ceux administrés ou obtenus par l'intermédiaire d'un professionnel de la santé, la monographie de produit doit être fournie à Santé Canada dans les deux langues officielles (anglais et français du Canada). Veuillez consulter la *Ligne directrice - Questions-réponses : Le règlement sur l'étiquetage en langage clair* pour obtenir des précisions concernant le moment auquel ces documents doivent être soumis.
- Des énoncés standards sont offerts aux promoteurs pour la rédaction de la monographie de produit. Dans la présente ligne directrice, ces énoncés sont précédés de la consigne suivante : « l'énoncé suivant ou un énoncé semblable ». Lorsqu'un énoncé standard est applicable, le promoteur se voit dans l'obligation de l'utiliser. Si un énoncé ne correspond pas à un produit particulier, le promoteur peut le modifier.
- Il faut éviter d'utiliser des mots ou des phrases dont le sens n'est pas clair (p. ex., des termes quantitatifs imprécis), qui sont difficilement définissables, vagues, trompeurs ou exprimés dans des termes qui appartiennent au style promotionnel (p. ex., unique, nouveau, pratique, puissant).

2.2 Guide de style

- Papier : 21,6 x 27,9 cm (8½ x 11 po), format vertical
- Marges : 2,5 cm (1 po) (supérieure, inférieure et latérales)
- Interligne : simple
- Police : Parties I, II et III : Caractères sans empattement (p. ex., Calibri 12 points, Arial 11 points)
Dépliant des Renseignements pour le patient sur le médicament : Caractères sans empattement, texte - 10 points, tableaux - 9 points
- Justification : gauche
- Numéros de page : en bas à droite

- Commencer chaque partie sur une nouvelle page
- Format d'en-tête : se reporter au modèle
- Lorsqu'un renvoi est inclus, un hyperlien doit être intégré au texte.
- En ce qui concerne les Parties I et II, la première utilisation de la marque nominative doit être suivie du nom propre (ou du nom usuel s'il n'y a pas de nom propre) du médicament dans sa forme posologique définitive, entre parenthèses. Lorsque l'on décrit le mode d'action d'un médicament, sa pharmacologie et sa toxicologie, le nom propre (ou le nom usuel s'il n'y a pas de nom propre) du médicament dans sa forme posologique définitive doit être utilisé.
- En ce qui concerne la Partie III (Renseignements pour le patient sur le médicament), la marque nominative doit être utilisée pour décrire le médicament ou, s'il n'existe aucune marque nominative, le nom propre du médicament dans sa forme posologique définitive doit être utilisé. Si le médicament n'a pas de nom propre, il faut utiliser le nom courant dans la forme posologique définitive.
- Les majuscules et les caractères gras doivent être utilisés avec parcimonie pour mettre en valeur des renseignements.
- Il ne faut pas avoir recours à la numérotation des paragraphes.
- Si vous avez recours à des abréviations dans un tableau, vous devriez inclure une légende dans la partie inférieure de ce dernier.

Des instructions supplémentaires au sujet du style sont fournies pour « Renseignements pour le patient sur le médicament » (se reporter à la section 5.3).

2.3 Page-titre

La page-titre doit présenter les renseignements suivants dans l'ordre indiqué :

- a) l'expression « Monographie de produit, incluant les renseignements pour le patient sur le médicament »;
- b) le symbole de classification (p. ex., Pr, N, T/C) le cas échéant;
- c) la marque nominative du produit pharmaceutique;
- d) le nom propre ou usuel des produits pharmaceutiques dans leur forme posologique définitive;
- e) la ou les concentrations, la ou les formes posologiques et la ou les voies d'administration;
- f) lorsque le produit pharmaceutique dans sa forme posologique définitive ne possède aucun nom propre ou usuel, établir la liste de tous les ingrédients médicinaux par leurs noms propres ou usuels, et indiquer la forme posologique du produit pharmaceutique définitif;

- g) les normes pharmaceutiques du produit pharmaceutique (p. ex., prescrites, relatives à la pharmacopée ou reconnues), le cas échéant;
- h) la catégorie et le code thérapeutiques, diagnostiques ou pharmacologiques conformément à l'index de Classification anatomique thérapeutique chimique (ATC) de l'Organisation mondiale de la Santé¹;
- i) le nom, l'adresse commerciale et le site Web du promoteur, ainsi que le nom et l'adresse commerciale du distributeur au Canada, s'il y a lieu;
- j) la date : dans le cas d'une nouvelle monographie, utiliser la date de la première approbation; pour les révisions subséquentes de n'importe quelle partie de la monographie, cette date doit être remplacée par celle de la révision la plus récente;
- k) le numéro de contrôle de la présentation.

Dans les cas où la page-titre est habituellement omise (c'est-à-dire [c.-à-d.] dans les notices d'accompagnement du produit ou les textes publicitaires), les points *a* à *k* doivent être répétés à la page 1 de la monographie de produit.

Présentation : Se reporter au modèle.

2.4 Récentes modifications importantes de l'étiquette

Il faut énumérer les titres des sections de la monographie de produit qui ont fait l'objet de modifications majeures relatives à l'innocuité et à l'efficacité du produit au cours des 24 derniers mois, dans les sections suivantes :

- Encadré « Mises en garde et précautions importantes »
- Indications
- Contre-indications
- Posologie et administration
- Mises en garde et précautions

Les modifications majeures de l'étiquette comprennent les changements de niveau I, associés à un supplément à une présentation de drogue nouvelle ou à un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle, et les changements de niveau II, associés à une soumission de préavis de modification, touchant soit un médicament d'ordonnance, soit un médicament en vente libre. Les critères pour déterminer les niveaux ou types de modifications sont décrits dans les documents suivants : *Ligne directrice - Changements survenus après l'avis de conformité*

¹ Index ATC/DDD 2014 (www.whocc.no/atc_ddd_index).

(AC) : Document sur l'innocuité et l'efficacité et Ligne directrice - Changements survenus après l'avis de conformité : Document sur la qualité.

Les titres des sections ayant fait l'objet de modifications, y compris les sous-titres, s'il y a lieu, doivent être énumérés dans l'ordre où ils apparaissent dans la monographie de produit, sur des lignes séparées. Les numéros des sections doivent aussi apparaître, accompagnés des dates d'autorisation des modifications. Les dates doivent être au format suivant : (MM/AAAA). Par exemple :

Mises en garde et précautions, Femmes enceintes (6.1.1) 12/2013

Si plusieurs modifications ont été apportées dans la même section ou sous-section au cours des 24 derniers mois, seule la date du changement le plus récent doit être inscrite. Si des modifications ont été apportées sous plusieurs sous-titres de la même section au cours des 24 derniers mois, chaque modification doit être indiquée séparément. Par exemple :

Mises en garde et précautions, Femmes enceintes (6.1.1) 12/2013
Mises en garde et précautions, Pédiatrie (6.1.3) 09/2014

Toutes les modifications majeures de l'étiquette effectuées au cours des 24 derniers mois doivent être indiquées dans le corps de la monographie de produit où elles ont été apportées, au moyen d'une ligne sur le côté gauche de la page.

Présentation : Liste (se reporter au modèle).

2.5 Table des matières

La monographie de produit doit comprendre une table des matières indiquant les numéros des pages. Les titres des sections sont uniformisés et ne font pas l'objet de modifications; cependant, les titres de sous-sections doivent apparaître dans la table des matières s'il y a lieu. Tous les titres des sections et des sous-sections doivent être numérotés et un hyperlien doit être établi vers l'emplacement correspondant dans la monographie de produit.

Présentation : Se reporter au modèle.

3 PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

3.1 Indications

Les indications énumérées dans cette section devraient être fondées sur des preuves substantielles de l'efficacité et de l'innocuité du produit tirées d'études cliniques conçues et menées de façon adéquate. Seules les indications autorisées par Santé Canada peuvent être

incluses. Une indication devrait faire précisément référence au(x) problème(s) de santé, maladie(s) ou mesure(s) prophylactique(s) pour le traitement ou la prise en charge desquels le médicament est approuvé et inclure la population de patients auxquels le médicament est destiné (p. ex., patients atteints de fibrillation auriculaire, enfants).

Seuls les nécessaires d'essai de diagnostic homologués pour la vente par Santé Canada peuvent être cités dans cette section. Les renseignements pertinents relatifs aux nécessaires d'essai doivent être inclus dans la section « Essais cliniques ».

Le cas échéant, un énoncé doit être inclus en vue d'indiquer que le produit doit être utilisé de façon concomitante avec d'autres formes de prise en charge de l'état pathologique en question (p. ex., la modification du style de vie en cas d'ostéoporose).

De plus, cette section doit préciser, s'il y a lieu, les conditions optimales d'emploi du produit et les limites de l'utilité de ce dernier.

Lorsque le génotype du patient ou celui d'un agent infectieux a une influence sur le résultat du traitement, les renseignements pertinents à ce sujet doivent également être inclus dans cette section.

Toutes les restrictions spéciales concernant l'utilisation (p. ex., professionnels de la santé particuliers) ou la distribution du produit (p. ex., en milieu hospitalier, dans une ambulance) et pouvant être nécessaires à titre temporaire ou permanent doivent être indiquées dans cette section.

Lorsqu'il existe des situations dans lesquelles l'utilisation du produit ne s'avère pas appropriée sur le plan thérapeutique (p. ex., un traitement d'entretien par opposition à un traitement aigu), une mention en ce sens doit être incluse.

Les renseignements sur les maladies ciblées par les indications dépassent la portée de cette monographie de produit.

Présentation : Liste à puces (pour les indications) et exposé des faits.

3.1.1 Sous-ensembles de patients

3.1.1.1 Enfants

Pour les indications autorisées pour les adultes en général, un énoncé au sujet de l'utilisation d'un produit donné dans la population pédiatrique doit être ajouté. Le terme « enfant » s'applique généralement aux personnes âgées de 18 ans et moins, mais il est

reconnu que cela peut ne pas s'appliquer à tous les produits², par conséquent, le sous-titre « Enfants » devrait inclure l'âge sur lequel la recommandation pédiatrique est fondée. Par exemple, l'âge de 12 ans doit être utilisé si les essais cliniques ne comprenaient que des enfants âgés de 12 ans et moins. Dans l'éventualité où les patients pédiatriques auraient été inclus en se fondant sur des critères autres que l'âge (p. ex., le poids, sans fourchette d'âge précise), cela doit plutôt être mentionné ici. Un des énoncés suivants ou un énoncé semblable doit être utilisé :

Enfants (tranche d'âge) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de <marque nominative> dans la population pédiatrique ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada. [Inclure un renvoi aux sections pertinentes.]

OU

Enfants (tranche d'âge) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

OU

Enfants (tranche d'âge) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de <marque nominative> dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. [Inclure un renvoi aux sections pertinentes.]

Tous les renseignements liés aux essais cliniques à l'appui de la ou des indications autorisées par Santé Canada doivent apparaître à la section « Essais cliniques » de la Partie II : Renseignements scientifiques.

3.1.1.2 Personnes âgées

Pour les indications autorisées pour les adultes en général, un énoncé au sujet de l'utilisation d'un produit donné dans la population gériatrique peut être ajouté. Le terme « personnes âgées » s'applique généralement aux personnes de plus de 65 ans, mais il est reconnu que cela peut ne pas s'appliquer à tous les produits; par conséquent, s'il y a lieu, le sous-titre « Personnes âgées » devrait inclure l'âge sur lequel la recommandation gériatrique est fondée. Ainsi, « 75 ans » serait utilisé si les données de l'étude ne

² l'ICH ligne directrice: Recherche clinique sur les produits médicaux dans la population pédiatrique - ICH thème E11.

comportaient que les personnes âgées frêles. Un des énoncés suivants ou un énoncé semblable peut être utilisé :

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

OU

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

3.2 Contre-indications

Cette section doit décrire les contre-indications absolues, soit les situations dans le cadre desquelles un médicament donné **ne doit pas** être utilisé puisque les risques encourus l'emportent largement sur un **quelconque** avantage thérapeutique potentiel.

Dans le cas des interactions médicament-médicament ou médicament-aliment contre-indiquées, un bref énoncé doit apparaître ici et faire l'objet d'un renvoi à des renseignements détaillés dans la section « Interactions médicamenteuses ».

En ce qui a trait aux réactions d'hypersensibilité, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être utilisé :

<Nom propre> est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section « Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement ».

Présentation : Liste à puces.

3.3 Emplacement de l'encadré « Mises en garde et précautions importantes »

Dans les cas où un encadré « Mises en garde et précautions importantes » doit être inclus, il doit être placé juste après la section « Contre-indications » (pour plus de précisions, voir la section 3.7, « Mises en garde et précautions »).

3.4 Posologie et administration

3.4.1 Considérations posologiques

Cette sous-section doit brièvement mentionner les questions de sûreté qu'il faut prendre en considération au moment d'établir un schéma posologique pour un patient (p. ex., maladie rénale, âge, traitement concomitant, polymorphisme génétique, modification posologique). En présence de différentes formes posologiques, la valeur de conversion doit être mentionnée lorsque les posologies ne sont pas équivalentes (p. ex., passer d'un traitement par voie intraveineuse à un traitement par voie orale en présence d'un rapport autre que 1:1).

Présentation : Liste à puces.

3.4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Cette sous-section doit fournir des renseignements détaillés et pratiques sur la posologie recommandée. Cette sous-section doit comprendre les posologies, la dose initiale, la méthode optimale de modification posologique, la gamme posologique, la dose quotidienne maximale, la posologie d'entretien, la durée et la cessation du traitement. Le cas échéant, une posologie doit être fournie pour chacune des indications, des voies d'administration et des formes posologiques.

Des directives doivent être données en ce qui concerne les modifications de posologie nécessaires lorsqu'il faut administrer le médicament en question à des populations spéciales pour lesquelles le produit est indiqué (p. ex., enfants, aînés) ou en présence de certaines pathologies (p. ex., maladie rénale, maladie hépatique, polymorphisme génétique). Lorsqu'un descripteur d'âge est utilisé (p. ex., enfants), la tranche d'âge devrait être indiquée. En l'absence d'une indication pédiatrique autorisée par Santé Canada, cette sous-section doit mettre en évidence que ce produit n'est pas indiqué dans la population pédiatrique. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique. [Inclure un renvoi aux sections pertinentes, s'il y a lieu.]

Lorsqu'aucune modification posologique n'est nécessaire, un énoncé en ce sens doit apparaître (p. ex., la présence d'une insuffisance hépatique ou rénale ne nécessite aucune modification posologique).

Présentation : Exposé de faits.

3.4.3 Administration

Cette sous-section doit comprendre des détails au sujet des modes d'administration, particulièrement en ce qui concerne les produits parentéraux ou les autres formulations uniques, telles que les dispositifs pour inhalations, les implants et les formulations transdermiques. Lorsque des techniques aseptiques sont requises, cette information doit être ajoutée.

L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments (p. ex., dans une même solution administrée par voie intraveineuse) doit également faire l'objet d'une description. Les considérations spéciales liées à l'administration du médicament en fonction de la formulation doivent être indiquées (p. ex., ne pas pulvériser; lorsque le contenu de la capsule peut être saupoudré; etc.). Dans le cas des produits parentéraux ou de ceux dont la formulation est unique, des détails sur les techniques d'administration pour chacune des voies doivent être fournis, y compris l'utilisation en perfusion ou en lavage, etc.

Le moment de la journée au cours duquel le médicament atteindra son efficacité optimale doit être indiqué (p. ex., soirée, matin, etc.), le cas échéant. Le moment choisi pour l'administration d'une dose par rapport à la consommation de nourriture doit être indiqué à l'aide des énoncés suivants ou d'énoncés semblables :

À jeun, 1 heure avant ou 2 heures après les repas;

Avant les repas, habituellement de 15 à 30 minutes avant les repas.

À jeun, de préférence; peut être pris avec de la nourriture en présence de malaises gastriques;

Avec ou sans nourriture, peut être administré sans égard aux repas;

Toujours avec ou sans nourriture, puisque la présence ou l'absence de nourriture peut modifier la biodisponibilité.

Présentation : Exposé des faits et/ou tableau.

3.4.3.1 Reconstitution

Solutions orales

Cette sous-section, essentielle à la manipulation de tous les produits médicamenteux qui nécessitent une reconstitution avant d'être administrés à des patients, doit comporter une liste de tous les diluants recommandés à cette fin. Les directives de reconstitution doivent

comprendre le volume et le type de diluants à utiliser, ainsi que la concentration et le volume approximatifs du produit final.

Les conditions et la période d'entreposage recommandées pour chacune des solutions doivent être mentionnées (inclure un renvoi à la section « Entreposage, stabilité et élimination »).

Présentation : Exposé des faits et/ou tableau.

Produits parentéraux

Pour les médicaments parentéraux qui nécessitent une reconstitution ou une dilution avant d'être utilisés, il est recommandé de présenter les renseignements pertinents dans un tableau divisé en sous-titres représentant chacune des voies d'administration recommandées. Le diluant recommandé pour chacune de ces dernières doit figurer sous le sous-titre approprié. Les tableaux de reconstitution doivent comprendre les quatre colonnes suivantes :

- volume du flacon;
- volume de diluant nécessaire par flacon;
- volume approximatif obtenu;
- concentration nominale par mL.

Pour l'utilisation par voie *intraveineuse*, les renseignements doivent être séparés pour :

- l'injection intraveineuse directe;
- la perfusion intraveineuse intermittente;
- la perfusion intraveineuse continue.

Toutes les précautions particulières à prendre doivent apparaître sous le tableau. En ce qui concerne les perfusions, il faut fournir la liste de tous les liquides courants de perfusion intraveineuse dont l'incompatibilité avec le médicament en question a été démontrée; de plus, les méthodes de préparation des dilutions doivent être indiquées.

Les conditions et la période d'entreposage recommandées pour chacune des solutions doivent être mentionnées (inclure un renvoi à la section « Entreposage, stabilité et élimination »).

Présentation : Tableau et exposé de faits (se reporter au modèle).

3.4.4 Dose oubliée

Cette sous-section doit fournir des directives sur les mesures à prendre lorsqu'un patient oublie de prendre une dose.

Présentation : Exposé de faits.

3.5 Surdosage

Cette section doit comprendre ce qui suit :

- une description des signes et des symptômes de surdosage;
- le traitement actuellement recommandé en cas de surdosage (p. ex., antidotes et/ou autres interventions cliniques requises);
- la dose létale pour l'homme (si disponible) et la dose maximale connue suivie d'une guérison, avec ou sans séquelles;
- les procédures qui, en raison de l'expérience avec ce médicament particulier ou un autre similaire, sont connues comme étant superflues ou inappropriées ou pourraient vraisemblablement l'être (p. ex., celles qui peuvent être dangereuses pour le patient).

Présentation : Exposé de faits.

L'encadré suivant doit être ajouté à la fin de la section « Surdosage » :

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

3.6 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Les renseignements suivants doivent apparaître dans un tableau sommaire au début de cette section :

- toutes les formes posologiques autorisées et la concentration de l'ingrédient médicinal pour chacune des formes posologiques (p. ex., suspension/50 µg par pulvérisation à dose mesurée);
- la voie d'administration recommandée pour chaque forme posologique;
- le cas échéant, la composition (p. ex., les composants de la capsule, de l'enrobage, du timbre, etc.) pour chacune des concentrations de chaque forme posologique;
- une liste qualitative en ordre alphabétique de tous les ingrédients non médicinaux.

La terminologie propre aux voies d'administration et aux formes posologiques doit être conforme à celle qui est publiée par Santé Canada.

Si les différentes concentrations du produit contiennent des ingrédients identiques, elles doivent être regroupées dans la mesure du possible. Si les différentes concentrations contiennent des ingrédients différents, elles doivent être énumérées sur des lignes distinctes.

Présentation : Tableau (se reporter au modèle).

Une description complète des caractéristiques physiques de chacune des formes posologiques autorisées doit être fournie, y compris les marques identifiables. D'autres articles (tels que ceux qui sont nécessaires pour le contrôle de l'administration ou de la qualité, la reconstitution, l'éluotion, etc.) doivent également être inclus.

Les autres renseignements propres à une formulation particulière doivent apparaître dans cette section (p. ex., les composants inertes demeurent intacts à la suite de l'élimination).

Une description du type et de la dimension de tous les formats de conditionnement autorisés doit être incluse (p. ex., « disponible en flacons de 100, de 500 et de 1 000, et en emballages-coques de 100 »). Les renseignements au sujet du conditionnement (p. ex., latex) ou d'un risque de contamination croisée pendant la fabrication (p. ex., arachides, gluten) qui peuvent avoir un effet sur la sécurité des patients doivent être décrits.

Présentation : Exposé de faits.

3.7 Mises en garde et précautions

Cette section présente des renseignements sur tous les effets graves pouvant mettre en danger le patient, ainsi que les précautions que le médecin ou le patient doit prendre afin d'assurer une administration sûre et efficace du médicament en question.

3.7.1 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »

Les risques d'accident importants sur le plan clinique ou mettant la vie en danger qu'entraîne l'administration du médicament doivent être mis en évidence dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes ». Les renseignements qui apparaissent dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » peuvent être tirés de quelque section de la monographie de produit que ce soit et seront déterminés en consultation avec Santé Canada. Les renseignements liés aux effets indésirables associées à la classe du produit qui sont importantes sur le plan clinique ou qui mettent la vie du patient en danger doivent aussi être inclus, le cas échéant, et faire l'objet d'un renvoi à la section « Effets indésirables ». En l'absence de mise en garde ou de précaution importante, cet encadré est omis.

Un **bref énoncé** apparaît dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » et fait l'objet d'un renvoi à la section applicable de la monographie de produit qui comprend tous les détails sur le sujet. Le texte qui apparaît dans l'encadré ne doit généralement pas dépasser 20 lignes.

Exemples d'énoncés :

- Interactions médicamenteuses avec la digoxine, la phénytoïne (voir la section « Interactions médicamenteuses »).
- Toxicité pour le foie (voir la sous-section « Hépatique » ci-dessous).
- Ne devrait être administré que par des médecins ayant une expérience dans le domaine des médicaments de chimiothérapie contre le cancer (voir la section « Indications »).

Les renseignements sur les produits qui doivent être administrés par un professionnel de la santé spécialisé ou dans un environnement réglementé doivent également être mis en évidence dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » (c'est-à-dire un bref énoncé) et faire l'objet d'un renvoi aux renseignements plus détaillés qui apparaissent sous la section « Indications ».

L'encadré « Mises en garde et précautions importantes » doit être placé immédiatement après la section « Contre-indications ». L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être ajouté dans la section « Mises en garde et précautions » :

Veillez consulter l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Présentation : Liste à puces dans un encadré (se reporter au modèle).

3.7.2 *Sous-titres particuliers*

Des sous-titres doivent être utilisés pour grouper les renseignements dans cette section. Tous les sous-titres doivent être présentés par ordre alphabétique, comme ci-dessous, et n'être utilisés que lorsqu'ils sont pertinents. Pour un sous-titre particulier, s'il n'y a aucun effet susceptible de présenter un risque pour le patient ni aucune précaution à respecter par le professionnel de la santé ou le patient afin d'assurer l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation du médicament, le sous-titre en question doit être omis. Des sous-titres supplémentaires peuvent aussi être utilisés. Les renseignements apparaissant dans chaque sous-section doivent être classés en ordre d'importance décroissant.

Généralités : Cette sous-section contient des renseignements qui ne correspondent à aucun des sous-titres apparaissant ci-dessous.

Carcinogénèse et mutagenèse : Ce sous-titre ne doit comprendre que les données observées chez l'homme lorsque celles-ci démontrent que le médicament en question est carcinogène ou mutagène. Lorsque l'on ne dispose que de données tirées d'essais chez les animaux, un renvoi aux données sur les animaux de la section « Toxicologie non clinique » doit être fourni.

Appareil cardiovasculaires

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Ce sous-titre doit inclure tous les effets qui peuvent nuire à la faculté d'exécuter une tâche nécessitant une attention particulière, comme conduire des véhicules ou utiliser des machines, ainsi que l'énoncé suivant ou un énoncé semblable :

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Dépendance/Tolérance : Ce sous-titre doit comprendre les effets engendrés tant par la dépendance physique que psychologique. La quantité de médicament utilisée, la durée d'utilisation et les caractéristiques de la dépendance et du sevrage doivent faire l'objet d'une description. Les moyens de traiter les effets de la dépendance doivent être indiqués.

Appareil digestif

Système endocrinien/métabolisme : Ce sous-titre doit indiquer le polymorphisme génétique, le cas échéant.

Appareil génito-urinaire

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique : Dans la mesure du possible, il faut faire mention, dans la description, du caractère idiopathique par rapport au caractère métabolique de l'insuffisance hépatique.

Système immunitaire : Ce sous-titre doit comprendre les effets engendrés par la modification de l'immunoréactivité, laquelle s'exprime sur le plan clinique sous forme d'immunoactivation ou d'immunosuppression. L'immunogénicité ou l'allergénicité doivent se voir accorder une attention particulière, le cas échéant.

Système nerveux

Oreille/nez/gorge

Peau : Le cas échéant, les réactions chez l'homme attribuables à la photosensibilité (réactions photoallergiques ou phototoxiques) doivent être indiquées. Lorsque l'on ne dispose que de données non cliniques, un renvoi aux données à la section « Toxicologie non clinique » doit être fourni.

Considérations périopératoires : Cette sous-section doit comprendre des renseignements sur la gestion du traitement avant, pendant et après une chirurgie. Des détails pratiques sur la cessation de l'administration du médicament ou la modification de la posologie doivent être fournis.

Psychiatrie : Les modifications du comportement (p. ex., pensées suicidaires) devraient être comprises dans cette sous-section.

Système rénal

Sensibilité/résistance

Appareil respiratoire

Sang

Santé sexuelle

Reproduction : S'il y a lieu, des instructions pour la prévention de la grossesse et la contraception et des renseignements sur les registres de grossesses doivent être inclus.

Fonction sexuelle : Cette sous-section inclut les effets sur le désir sexuel, la fonction érectile, l'orgasme et l'éjaculation.

Fertilité : Un résumé des données pertinentes concernant les effets du médicament sur la fertilité provenant d'une exposition chez les animaux ou chez les humains doit être inclus dans ce sous-titre. En l'absence de renseignements, il doit être clairement indiqué qu'il n'existe aucune donnée.

Surveillance et épreuves de laboratoire : Cette sous-section doit indiquer les paramètres de surveillance importants (p. ex., tension artérielle), les observations et les épreuves de laboratoire ou autres qui sont nécessaires pour contrôler la réaction au traitement et les effets indésirables possibles. La fréquence de la surveillance avant, pendant et après le traitement doit être indiquée. Des renseignements sur la gamme de

valeurs normales et anormales prévue dans une situation particulière doivent être fournis. La réponse adéquate à apporter si des valeurs particulières sont observées aux épreuves de laboratoire doit être indiquée.

Yeux

Populations particulières

Femmes enceintes : Le type de données doit être brièvement mentionné (études menées chez l'homme ou chez l'animal) et des recommandations (p. ex., éviter le médicament au cours d'un trimestre particulier) portant sur la façon de prescrire le médicament en toute sûreté doivent être fournies.

Les effets tératogènes et non tératogènes sur le fœtus doivent être mentionnés (p. ex., symptômes de sevrage, hypoglycémie). Si le médicament en question s'avère contre-indiqué au cours de la grossesse, une mention à ce sujet doit faire partie de la présente sous-section et de la section « Contre-indications ». Inclure les renseignements suivants, s'ils sont disponibles :

- Risque associé à la maladie pour la mère et/ou pour l'embryon ou le fœtus
- Effets indésirables chez la mère
- Effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né
- Travail ou accouchement

Inclure un renvoi à la section « Posologie et administration » lorsque des modifications posologiques sont justifiés pendant la grossesse et la période postnatale.

Le degré d'exposition lors de la grossesse au cours des essais cliniques doit être mentionné :

Élevé : > 1 000 grossesses;
Limité : < 1 000 grossesses;
Très limité : Cas particuliers seulement;
Aucune expérience.

Une mention doit apparaître lorsque le médicament n'est pas absorbé de façon systémique et ne risque pas de nuire indirectement au fœtus.

² L'étendue des catégories d'exposition est fondée sur la convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS).

Allaitement : Lorsqu'un médicament est absorbé de façon systémique, des renseignements sur son excrétion dans le lait maternel et ses effets sur le nourrisson doivent être fournis. Les effets indésirables prévisibles chez le nourrisson doivent être mentionnés et les mesures suggérées pour éviter une exposition élevée chez le nourrisson doivent être fournies. Le potentiel d'effets indésirables graves ou d'oncogénicité doit être clairement indiqué.

En l'absence de données tirées d'études menées chez la femme, des données pertinentes tirées d'études menées chez les animaux (p. ex., effets indésirables, concentration décelée dans le rapport lait/plasma) doivent être offertes; de plus, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être utilisé :

*On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain.
Puisque de nombreux autres médicaments le sont, la prudence est de mise.*

Enfants : Cette sous-section doit traiter des activités de surveillance et des dangers particuliers qui sont associés à l'utilisation pédiatrique du médicament. Le terme « pédiatrique » s'applique généralement aux personnes âgées de 18 ans et moins, mais il est reconnu que cela peut ne pas s'appliquer à tous les produits, par conséquent, le sous-titre « Pédiatrie » devrait inclure l'âge sur lequel la recommandation pédiatrique est fondée. Par exemple, l'âge de 12 ans doit être utilisé si les essais cliniques ne comprenaient que des enfants âgés de 12 ans et moins. Dans l'éventualité où les patients pédiatriques auraient été inclus en se fondant sur des critères autres que l'âge (p. ex., le poids, sans fourchette d'âge précise), cela doit plutôt être mentionné ici.

En l'absence d'une indication pédiatrique autorisée par Santé Canada, cette sous-section doit répéter que ce produit n'est pas indiqué dans la population pédiatrique. Un des énoncés suivants ou un énoncé semblable doit être utilisé :

Enfants (tranche d'âge) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

OU

Enfants (tranche d'âge) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de <marque nominative> dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. [Inclure un renvoi aux sections pertinentes.]

Les renseignements liés aux risques concernant l'innocuité associés à l'utilisation du produit dans la population pédiatrique doivent apparaître ici (que l'indication dans la population pédiatrique soit autorisée ou non), y compris la tranche d'âge concernée, lorsqu'elle est connue. Les mises en garde doivent mettre en évidence les événements différents de ceux observés chez l'adulte ou ceux qui sont plus graves. Un énoncé doit préciser que les mises en garde concernant les adultes sont aussi pertinentes pour l'utilisation pédiatrique. La présentation de mises en garde associées à l'exposition à long terme et à court terme peut être pertinente s'il y a des différences.

Personnes âgées : Cette sous-section doit traiter des activités de surveillance et des dangers particuliers qui sont associés à l'utilisation gériatrique du médicament. Un renvoi aux sous-titres « Rénal » et « Hépatique » doit apparaître, le cas échéant. Le terme « personnes âgées » s'applique généralement aux personnes de plus de 65 ans, mais il est reconnu que cela peut ne pas s'appliquer à tous les produits, par conséquent, le sous-titre « personnes âgées » doit mentionner l'âge sur lequel la recommandation gériatrique est fondée. Ainsi, « 75 ans » serait utilisé si les données de l'étude ne comportaient que les personnes âgées frêles.

3.8 Effets indésirables

3.8.1 Définitions et terminologie

L'application des directives de la section « Effets indésirables » de la ligne directrice dépend en partie de l'interprétation des termes suivants : « effet indésirable », « événement indésirable » et « effet indésirable grave ».

Un « effet indésirable », aux fins de la présente ligne directrice, est un effet non intentionnel qui peut raisonnablement être lié à l'utilisation d'un médicament et correspond à la définition réglementaire de « réaction indésirable à une drogue³ ».

Un « événement indésirable », aux fins de la présente ligne directrice, n'a pas nécessairement de relation de cause à effet avec le médicament en question. S'il y a quelque raison que ce soit de soupçonner que l'événement est lié à l'utilisation du médicament, l'événement est probablement un effet indésirable.

Un « effet indésirable grave », aux fins de la présente ligne directrice, correspond à la définition réglementaire de « réaction indésirable grave à une drogue⁴ ».

Se reporter à la section « Glossaire » pour des définitions plus détaillées.

³ Article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

⁴ Article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Dictionnaire médical des activités de réglementation (MedDRA)

Le MedDRA (« Medical Dictionary of Regulatory Activities », www.meddra.org) servira de référence terminologique privilégiée pour décrire les effets indésirables. Cela se fera au niveau terminologique recommandé, bien que dans certains cas l'utilisation du niveau terminologique le plus bas ou le niveau terminologique le plus haut puisse s'avérer approprié. La version du MedDRA utilisée pour les données décrites doit être indiquée.

Les effets indésirables signalés sous des termes différents dans la base de données, mais qui concernent le même phénomène (p. ex., sédation, somnolence, endormissement) ou physiopathologie de la maladie dans plus d'un organe ou système (p. ex., insuffisance cardiaque congestive : dyspnée nocturne, angine, œdème pédieux) doivent être regroupés comme un seul effet indésirable pour éviter d'édulcorer ou d'occulter les effets réels.

Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS)

La norme pour la définition des termes de fréquence sera fondée sur la convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), comme suit :

- Très courant : $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$);
- Courant (fréquent) : $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ($\geq 1\%$ et $< 10\%$);
- Peu courant (non fréquent) : $\geq 1/1\,000$ et $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$);
- Rare : $\geq 1/10\,000$ et $< 1/1\,000$ ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$);
- Très rare : $< 1/10\,000$ ($< 0,01\%$), y compris les signalements isolés.

3.8.2 Renseignements généraux

La section « Effets indésirables » comprend des renseignements sur les effets indésirables observés au cours des essais cliniques et dans le cadre la pharmacovigilance. Les renseignements concernant les effets indésirables observés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché doivent être présentés séparément, de façon claire et logique, sous forme de tableau, si possible. Les renseignements à inclure seront déterminés en consultation avec Santé Canada.

Les facteurs suivants peuvent être examinés et inclus dans les effets indésirables s'il y a lieu :

- fréquence de déclaration;
- fréquence supérieure à celle observée avec le placebo ou le produit témoin;
- signes de relation dose-réponse;
- relation temporelle et signes à l'interruption et à la reprise du traitement;
- compatibilité avec la pharmacologie caractérisée du médicament;

- effet de classe de médicament;
- événements graves, y compris les événements rares qui sont généralement liés à une pharmacothérapie. Ces effets indésirables doivent être énumérés, même si elles n'ont été signalées qu'à une reprise ou deux, à moins qu'il soit indubitable qu'une relation causale est exclue. Voici des exemples :
 - insuffisance hépatique;
 - agranulocytose;
 - rhabdomyolyse;
 - purpura thrombopénique idiopathique;
 - intussusception;
 - hypersensibilité.

L'inclusion d'événements peu fréquents et mineurs, couramment observés en l'absence de pharmacothérapie ou non reliés de façon convaincante au médicament, doit être évitée. Il faut noter qu'il n'existe aucun algorithme universellement accepté pour évaluer la causalité afin d'appuyer la conversion d'événements indésirables en effets indésirables. Les résultats des tests de signification doivent être omis à moins qu'ils ne représentent des renseignements utiles et ne soient basés sur une hypothèse de départ dans le cadre d'une étude adéquatement conçue et d'une puissance statistique suffisante.

3.8.3 Aperçu des effets indésirables

Cette section a pour objectif de présenter un résumé des renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui peuvent affecter les décisions quant aux ordonnances ou s'avérer utiles pour l'observation et la surveillance des patients ou pour offrir des conseils à ces derniers. Les effets indésirables ou inattendus décrits dans d'autres sections de la monographie de produit doivent faire l'objet d'un renvoi ici. Il faut éviter les termes subjectifs (p. ex., *bien toléré*) puisqu'ils sont imprécis, mal définis ou appartiennent au registre promotionnel.

Cette sous-section doit souligner ce qui suit :

1. les effets indésirables graves;
2. les effets indésirables les plus fréquents (p. ex., qui se produisent à une fréquence de 10 % ou plus);
3. les effets indésirables qui nécessitent le plus souvent le recours à une intervention clinique, notamment :
 - abandon du traitement;
 - modification posologique;
 - administration concomitante d'un médicaments pour traiter les symptômes des effets indésirables;
 - surveillance étroite;

4. Facteurs qui peuvent influencer sur les risques d'apparition ou la gravité d'un effet :
 - état pathologique;
 - traitement concomitant;
 - sous-groupe démographique;
 - posologie;
 - durée du traitement (p. ex., effets indésirables apparaissant au début du traitement, mais se résorbant avec la poursuite du traitement, ou effets indésirables qui pourraient n'apparaître qu'à l'occasion d'une traitement de longue durée);
5. Dans certains cas, il peut être approprié d'énumérer les effets indésirables graves habituellement associées à la classe de médicament, mais qui n'ont pas été observées au cours des essais cliniques sur ce médicament en particulier.

Présentation : Exposé de faits.

3.8.4 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Énoncé général

Afin de permettre une compréhension commune au moment d'interpréter les données sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirées d'essais cliniques, l'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit précéder la sous-section :

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments et pour évaluer ces taux.

Description des sources de données

La présentation des données sur les effets indésirables à un médicament doit être précédée d'une description brève et claire de la source des données. Elle doit comprendre l'exposition globale (nombre de patients, posologie, calendrier, durée du traitement), la population de patients, les données démographiques, une courte description du plan de l'étude (p. ex., contrôlé par placebo ou par substance active), la composition du groupe témoin, toute exclusion importante et tout autre renseignement pertinent.

Fréquence relative des effets indésirables

La fréquence d'un effet indésirable en particulier doit être tirée des données émergeant des effets indésirables, indépendamment de l'opinion du chercheur sur le médicament à l'étude.

L'inclusion ou non de données de comparaison dans cette sous-section de la monographie de produit doit être décidée en consultation avec Santé Canada.

Les effets indésirables courantes et très courantes (qui surviennent à une fréquence d'au moins 1 %) doivent être présentées dans un tableau. La fréquence limite pour l'énumération des effets indésirables courantes identifiées à partir d'essais cliniques doit être adéquate par rapport à la taille et à la composition de la base de données sur l'innocuité et doit être déterminée en consultation avec Santé Canada. La fréquence limite doit être indiquée dans l'en-tête du tableau et dans le texte accompagnant le tableau.

Un seul tableau est préférable. Il est approprié d'avoir recours à plusieurs tableaux lorsque le profil des effets indésirables d'un médicament en question diffère considérablement d'un cadre à un autre. Le contenu des tableaux supplémentaires doit se limiter aux effets indésirables pour lesquels les fréquence diffèrent significativement. D'importantes différences peuvent être attribuables aux éléments suivants :

- diverses indications de produit;
- formulations;
- sous-groupes démographiques;
- durée des études;
- schémas posologiques;
- types d'études (p. ex., une étude faisant l'objet d'un contrôle étroit par opposition à une étude à large portée).

Les données apparaissant dans le tableau principal des effets indésirables doivent provenir des essais cliniques soumis pour étayer l'indication proposée.

Le tableau doit indiquer :

- la population de patients dans laquelle les données ont été recueillies;
- la posologie et le schéma posologique (fixe, à doses flexibles, augmentation de la dose, etc.);
- la durée du traitement;
- la base de l'inclusion dans le tableau (p. ex., toutes les effets indésirables d'une fréquence supérieure à un certain seuil et à celle relevée dans le groupe placebo ou témoin);

- la source des données d'où est tirée la fréquence (p. ex., événements indésirables survenant pendant le traitement);
- le nombre et le pourcentage de patients dans chaque groupe de traitement.

Les fréquences doivent habituellement être arrondies au nombre entier le plus près. La dérogation à cette règle est admissible en présence d'effets indésirables d'un médicament particulièrement graves décelés à de faibles taux dans le cadre d'une importante étude lorsque les fractions de pourcentage peuvent s'avérer significatives.

L'information doit être catégorisée selon la classe de système organique (SOC) proposée par le MedDRA en respectant la structure hiérarchique suivante :

- 1^{er} niveau - par classe de système organique en ordre alphabétique;
- 2^e niveau - par fréquence en ordre décroissant dans chaque classe de système organique.

Le cas échéant, les effets indésirables associées à l'arrêt du médicament doivent être présentées séparément et la méthode de collecte de données doit être indiquée (p. ex., déclaration volontaire ou administration de questionnaire).

Les données doivent être suivies d'un bref exposé des faits pour compléter l'information présentée dans le tableau et inclure, le cas échéant, ce qui suit :

- **Renseignements sur la relation** : cerner les effets indésirables d'un médicament qui présentent une relation dose-réponse et décrire la manière selon laquelle cette relation a été examinée.
- **Populations particulières** : renseignements sur les différences observées dans les taux d'effets indésirables d'un médicament au sein de divers groupes démographiques ou en relation avec divers sous-ensembles de maladies.
- Des renseignements sur la posologie et la durée du traitement liés aux effets indésirables.

Présentation : Tableau et exposé de faits (se reporter au modèle). On ne doit pas avoir recours à des graphiques pour présenter les renseignements sur les effets indésirables.

3.8.5 Effets indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques

Cette sous-section doit présenter les effets indésirables observées au cours des essais cliniques à une fréquence inférieure au seuil particulier pour l'inclusion dans le tableau des effets indésirables courantes et très courantes. Les effets indésirables moins courantes

doivent être présentées sous forme de liste et catégorisées par classe de système organique (SOC), dans l'ordre alphabétique.

De façon générale, une liste des effets indésirables moins courantes est présentée, comprenant des données regroupées des essais contrôlés et non contrôlés pertinents pour la caractérisation de l'innocuité des indications autorisées, à moins qu'il y ait des différences majeures entre les études ou les populations.

Présentation : Liste.

3.8.6 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Les changements importants sur le plan clinique des résultats de laboratoire qui ont été décelés au cours des essais cliniques doivent être résumés sous forme de tableau. Le cas échéant, il doit y avoir un tableau pour les changements hématologiques, un tableau pour les changements chimiques et un tableau pour les données quantitatives (p. ex, électrocardiogrammes). Les paramètres de laboratoire doivent apparaître en ordre alphabétique. Le tableau doit définir l'ampleur de l'écart par rapport aux valeurs normales qui était jugé significatif sur le plan clinique et doit également indiquer le nombre de patients et le pourcentage de la population qui ont satisfait aux critères.

Présentation : Tableau.

3.8.7 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants)

Les effets indésirables observés dans des essais à l'appui de l'indication pour la population pédiatrique doivent se concentrer sur les effets qui sont plus fréquentes, plus graves ou différentes par rapport à celles observées chez les adultes. Un énoncé doit préciser que les effets concernant les adultes sont aussi pertinentes pour l'utilisation pédiatrique. La présentation de mises en garde associées à l'exposition à long terme et à court terme peut être pertinente s'il y a des différences. Dans ce contexte, on ne doit pas présenter de tableaux complets des effets indésirables. Une description textuelle des effets importants sur le plan clinique est préférable.

En l'absence d'une indication pédiatrique autorisée par Santé Canada, et seulement lorsqu'il y a des différences importantes entre les adultes et les enfants concernant l'innocuité, des renseignements succincts sur les effets indésirables observés lors des essais cliniques doivent être présentés.

Présentation : Exposé de faits.

3.8.8 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Cette sous-section devrait comprendre les effets indésirables observées après la mise sur le marché au Canada et à l'échelle internationale, y compris les effets indésirables graves et/ou inattendues, qui sont signalées par l'intermédiaire de la surveillance post-commercialisation ou décelées dans des essais cliniques de phase IV. Pour obtenir plus de précisions ainsi que des conseils relatifs à la détermination des effets indésirables graves, se reporter au *Document d'orientation à l'intention de l'industrie – Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés* de Santé Canada.

Les facteurs suivants peuvent être examinés et inclus dans les effets indésirables signalés après la mise sur le marché s'il y a lieu :

- gravité de l'événement;
- nombre de cas signalés;
- force de la relation causale;
- nouvel événement;
- augmentation du degré de gravité et/ou de la fréquence des effets indésirables observées au cours des essais cliniques;
- effet de classe.

Les effets indésirables qui figurent déjà dans la section « Effets indésirables observées au cours des essais cliniques » ne doivent pas être répétés dans cette section, sauf s'il y a des différences sur le plan de la gravité, de la fréquence ou du caractère.

Cette sous-section de la monographie de produit, de même que les autres sections pertinentes touchées par de nouveaux renseignements touchant l'innocuité, doit être mise à jour en accord avec les plus récentes données disponibles sur l'innocuité tirées des essais cliniques de phase IV ou des déclarations spontanées pour le médicament en question, ou conformément aux mises à jour des monographies des produits de la même classe thérapeutique.

Présentation : Exposé de faits. Si le volume le justifie, les renseignements doivent être présentés sous forme de tableau selon le même format que pour les effets indésirables observées au cours des essais cliniques.

3.9 Interactions médicamenteuses

Cette section doit contenir des directives pratiques pour la prévention ou la gestion des interactions médicamenteuses. Le mécanisme de l'interaction en question doit faire l'objet d'une brève mention.

3.9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Les interactions graves (p. ex., mettant la vie en danger) devraient être incorporées ici sous la forme d'un bref énoncé, avec un renvoi à la sous-section pertinente de la section « Interactions médicamenteuses » (p. ex., « Interactions médicament-médicament ») pour les renseignements détaillés. Lorsqu'une interaction médicamenteuse apparaît sous « Contre-indications » ou dans l'encadré « Mises en garde », elle doit également apparaître dans l'encadré dont il est ici question. Le texte ne doit habituellement pas dépasser 20 lignes. En l'absence d'interactions médicamenteuses graves, cet encadré peut être omis.

Présentation : Liste à puces dans un encadré (se reporter au modèle).

3.9.2 Aperçu

Les interactions potentielles doivent être présentées dans la sous-section « Aperçu ». Parmi celles-ci, on trouve les interactions soupçonnées en fonction du profil pharmacocinétique ou pharmacologique du médicament en question (p. ex., interactions avec le cytochrome P450, potentiel d'allongement de l'intervalle QT, polymorphisme génétique). Ces renseignements doivent être présentés sous forme de texte. Un bref énoncé au sujet du mécanisme potentiel de l'interaction potentielle doit être offert.

Des énoncés sur les catégories de médicament doivent apparaître ici si l'interaction dont il est question peut s'avérer importante sur le plan clinique, bien qu'elle n'ait pas encore été étayée. Lorsqu'une interaction potentielle de catégorie de médicaments est considérée comme importante sur le plan clinique, les médicaments représentatifs de la catégorie en question doivent être ajoutés au tableau des interactions médicamenteuses.

Les renseignements contenus dans cette sous-section sont fondés sur la pertinence clinique et seront déterminés en consultation avec Santé Canada.

L'interaction potentielle avec l'alcool doit faire l'objet d'une brève mention.

Présentation : Exposé de faits.

3.9.3 Interactions médicament-médicament

Toutes les interactions médicament-médicament importantes sur le plan clinique (y compris celles qui ne sont soutenues que par des études *in vitro* ou menées chez les animaux) devraient apparaître dans cette sous-section.

Les études pharmacocinétiques qui comportent des renseignements au sujet de la cinétique de combinaisons de médicaments particulières doivent apparaître ici. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit apparaître avant le tableau :

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

En l'absence de données sur l'interaction, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Présentation : Tableau. Lorsque les données sont limitées, il est parfois préférable de les présenter sous forme de texte. Le tableau doit comprendre le nom propre (ou le nom usuel) des médicaments, la source des données probantes relatives à l'interaction (p. ex., étude de cas, essai clinique ou exercice théorique), les effets de l'interaction, ainsi que des commentaires cliniques. Se reporter au modèle pour obtenir un exemple de tableau décrivant une interaction médicament-médicament.

3.9.4 Interactions médicament-aliment

Cette sous-section doit brièvement indiquer les interactions connues ou potentielles du médicament avec des aliments ou des boissons (p. ex., jus de pamplemousse, caféine) et offrir des directives pratiques destinées aux professionnels de la santé. La composition d'un repas doit être décrite si elle peut avoir un effet sur la pharmacocinétique du produit pharmaceutique (p. ex., repas à contenu élevé en gras). Un renvoi à la section « Posologie et administration » peut s'avérer nécessaire lorsque la répartition dans le temps de la consommation d'aliments par rapport à l'administration du médicament pourrait aggraver ou permettre d'éviter l'interaction en question. Les interactions attribuables à diverses formulations du médicament doivent être indiquées.

En l'absence de données sur l'interaction, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Présentation : Bref exposé de faits.

3.9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Cette sous-section doit brièvement indiquer les interactions connues ou potentielles du médicament avec des produits à base de plantes médicinales et offrir des directives pratiques destinées aux professionnels de la santé.

En l'absence de données sur l'interaction, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Présentation : Bref exposé de faits.

3.9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Cette sous-section doit brièvement indiquer les épreuves de laboratoire qui sont affectés par la présence du médicament; celui-ci peut en effet nuire, par exemple, à la précision des résultats de l'épreuve ou des méthodes utilisées (comme dans le cas des antihistaminiques qui inhibent les réactions positives aux indicateurs de réactivité cutanée). Des directives pratiques destinées aux professionnels de la santé doivent être offertes.

En l'absence de données sur l'interaction, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

Présentation : Bref exposé de faits.

3.9.7 Interactions médicament-style de vie

Cette sous-section doit brièvement indiquer les interactions avec les choix de style de vie (p. ex., le tabagisme) et offrir des directives pratiques destinées aux professionnels de la santé.

En l'absence de données sur l'interaction, cette sous-section peut être omise.

Présentation : Bref exposé de faits.

3.10 Mode d'action et pharmacologie clinique

Cette section doit comprendre un synopsis concis des caractéristiques saillantes du mode d'action, de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique du médicament. La pertinence des renseignements fournis doit être éprouvée en ce qui concerne l'utilisation sécuritaire et efficace du médicament chez l'humain. Des données sur les animaux (innocuité, pharmacologie) ne doivent être incluses qu'en l'absence d'études menées chez l'homme, si celles-ci sont insuffisantes ou si les renseignements peuvent être utiles à l'interprétation de la toxicité ou du mode d'action au médicament.

3.10.1 Mode d'action

Cette sous-section doit brièvement expliquer le mode d'action et le fonctionnement établi par lequel le médicament produit ses effets pharmacologiques tant pour l'intervention thérapeutique que la toxicité médicamenteuse. Le mode d'action doit être décrit au niveau des récepteurs/enzymes ou au niveau cellulaire et en relation avec les organes cibles et l'organisme dans son ensemble, selon ce qui est connu. Si le mode d'action en relation avec les effets thérapeutiques est inconnu, il faut l'indiquer.

Une brève description de la physiopathologie de la maladie peut être incluse si cela peut contribuer à la compréhension de la pharmacologie du médicament.

En ce qui a trait aux anti-infectieux, une brève description du mode d'action du médicament contre les microorganismes ou les systèmes enzymatiques en cause dans la réplication doit être fournie.

Présentation : Bref exposé de faits.

3.10.2 Pharmacodynamique

Cette sous-section doit décrire brièvement les effets thérapeutiques raisonnablement bien établis de même que les effets non intentionnels (toxiques) du médicament, y compris les métabolites actifs, y compris les métabolites actifs, le cas échéant.

Les renseignements suivants doivent également être inclus :

- Les principaux effets pharmacodynamiques liés à l'intervention thérapeutique;
- Les effets sur les biomarqueurs importants au point de vue mécanique;
- Sélectivité récepteur/enzyme si des données indiquent un lien avec l'action thérapeutique ou la toxicité;

- Relation dose-réponse et analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (exposition/réponse) connexes, y compris le délai d'apparition, l'ampleur et la durée des effets pharmacodynamiques relativement à l'exposition;
- Effets pharmacologiques pertinents pour l'innocuité;
- Tolérance, effets rebonds, risques d'abus, dépendance et effets de sevrage;
- Facteurs qui pourraient influencer sur les effets pharmacodynamiques (p. ex., interactions par l'intermédiaire du cytochrome P450, fonctions de transport du médicament, polymorphisme génétique, formation d'anticorps). Les renseignements sur les interactions médicamenteuses ne doivent pas être inclus, car ils sont présentés à la section 3.9, « Interactions médicamenteuses »;
- Une description factuelle de tout effet du médicament sur les intervalles ECG (p. ex., QTc, QRS, PR) et la fréquence cardiaque ventriculaire doit être fournie, y compris la dose et la durée de la thérapie et l'ampleur de l'effet. L'absence d'effet sur ces paramètres doit aussi être indiquée dans le cadre des expositions étudiées. Dans les cas exceptionnels où des données électrocardiographiques font défaut, un énoncé faisant état de cette lacune ou décrivant les meilleures données de rechange disponibles doit être inclus. Ces données doivent être présentées sous un sous-titre à part (p. ex., « Électrophysiologie cardiaque », « Électrocardiographie »).

Présentation : Bref exposé de faits.

3.10.3 Pharmacocinétique

Cette sous-section doit inclure un court énoncé indiquant si le médicament affiche une pharmacocinétique linéaire ou non. Si elle est non linéaire, la nature de cette non-linéarité, y compris la marge posologique sur laquelle la non-linéarité est observée ainsi que le mécanisme sous-jacent de la non-linéarité, devrait être décrite.

Un tableau sommaire portant sur les caractéristiques pharmacocinétiques les plus importantes sur le plan clinique doit être fourni (se reporter au modèle). Le tableau doit comprendre : la concentration maximale observée (C_{max}), l'aire sous la courbe (ASC), le moment où l'on observe la concentration maximale (t_{max}), le volume de distribution (Vd), la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) et la clairance (CL).

En règle générale, les données pharmacocinétiques d'une population en santé doivent être présentées. Si elles sont significativement différentes des données d'une population en santé, les données pharmacocinétiques d'une ou de plusieurs populations de patients pour lesquels le médicament est indiqué doivent être incluses.

Le tableau sommaire doit être suivi d'une brève explication de ce qui suit dans la sous-section appropriée :

Absorption : Biodisponibilité, linéarité ou non-linéarité de la cinétique d'absorption dans toute la gamme de doses et de concentrations, effet de la consommation de nourriture sur l'absorption (même si ce dernier s'avère négligeable) et temps pour arriver à l'état d'équilibre.

Distribution : Degré de fixation aux protéines, sites de distribution, taux et ampleur du captage par les organes cibles si cela est pertinent sur le plan clinique, en veillant à préciser si le médicament traverse la barrière hématoencéphalique. Le transfert placentaire et l'excrétion dans le lait maternel doivent être décrits sous la section « Populations et états pathologiques particuliers ».

Métabolisme : Sites et voies du métabolisme (y compris les effets sur la p-glycoprotéine, le cytochrome P450) et portée du métabolisme de premier passage, activité des métabolites, modifications du métabolisme en fonction de la dose, effet du médicament, y compris les métabolites actifs, sur les voies du métabolisme (p. ex., inhibition ou induction de la p-glycoprotéine ou du cytochrome P450). Si ces effets entraînent des interactions médicamenteuses d'importance clinique, un renvoi à la section « Interactions médicamenteuses » doit être inclus.

Élimination : Voie(s) d'excrétion et pourcentage de médicament, y compris les métabolites actifs, excrété par chaque voie, et mécanismes des voies d'excrétion. Si le médicament n'est pas excrété, mais éliminé par métabolisme (p. ex., grosses protéines), ou s'il est éliminé à la fois par excrétion et par métabolisme, cela doit être indiqué.

Cette sous-section doit comprendre des renseignements pharmacocinétiques qui présentent un intérêt en ce qui concerne les populations particulières (p. ex., pédiatrie, gériatrie, sexe, grossesse et allaitement [transfert placentaire et excrétion dans le lait maternel], polymorphisme génétique, origine ethnique) et certains états pathologiques (p. ex., insuffisance hépatique, insuffisance rénale, obésité).

Lorsqu'aucune indication pédiatrique n'a été accordée par Santé Canada, il est quand même utile d'inclure les résultats des études pharmacocinétiques chez les enfants qui ont été soumis à Santé Canada, si ces résultats apportent des renseignements utiles au prescripteur. Toutefois, le fait qu'aucune indication pédiatrique n'ait été accordée par Santé Canada doit être répété ici, avec un renvoi aux sections applicables (p. ex., « Mises en garde et précautions », « Effets indésirables »).

Présentation : Tableau (pour les valeurs pharmacocinétiques) et exposé de faits (se reporter au modèle).

3.11 Entreposage, stabilité et traitement

Cette section doit indiquer les conditions d'entreposage recommandées pour chacune des formes posologiques. Il faut mentionner s'il est nécessaire de délivrer le médicament dans un type particulier de contenant (p. ex., un contenant résistant à la lumière). Lorsqu'il est établi que les caractéristiques physiques d'un médicament (y compris la couleur et la limpidité) changent au cours de l'entreposage, cette sous-section doit également comprendre une mise en garde appropriée et indiquer les conséquences de la modification en question.

Toutes les recommandations d'entreposage étiquetées devraient être appuyées par des études de stabilité appropriées.

En ce qui concerne les produits reconstitués, y compris les produits administrés par voie parentérale, il faut indiquer la période d'entreposage recommandée et les conditions requises pour chaque solution. Compte tenu des risques potentiels de contamination microbienne durant la préparation des produits administrés par voie parentérale qui ne contiennent pas de conservateur, les périodes d'entreposage recommandées ne doivent pas excéder 24 heures à température ambiante (de 15 à 30 °C) et 72 heures au réfrigérateur (de 2 à 8 °C) et peuvent être beaucoup plus courtes en fonction du produit.

Il faut mentionner toute incompatibilité connue, y compris les incompatibilités avec d'autres médicaments, les diluants ou les liquides pour perfusion, l'emballage principal ou les dispositifs d'administration ou avec tout autre matériel avec lequel le médicament peut venir en contact.

Les instructions du traitement doivent être incluses pour tous les produits pharmaceutiques. Dans le cas des produits pharmaceutiques potentiellement dangereux, il faut ajouter un renvoi vers les instructions plus détaillées pour le traitement sans risque du médicament dans la section « Instructions particulières de manipulation ».

Les énoncés suivants ou des énoncés semblables doivent apparaître, le cas échéant :

Température :

Entreposer au réfrigérateur (de 2 à 8 °C).

Entreposer à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Lumière :

Protéger de l'exposition à la lumière.

Humidité :

*Protéger de l'humidité.
Protéger du haut degré d'humidité.*

Autres :

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

Présentation : Exposé de faits.

3.12 Instructions particulières de manipulation

Toute instruction particulière de manipulation destinée aux personnes qui sont susceptibles d'entrer en contact avec des produits potentiellement dangereux au cours de la préparation ou de l'administration d'un médicament à des patients doit être clairement indiquée. Cela est particulièrement important en ce qui concerne les médicaments dangereux qui peuvent s'avérer mutagènes (p. ex., médicaments cytotoxiques). Au besoin, des instructions particulières visant la décontamination et le traitement en toute sûreté des médicaments et du matériel connexe doivent être incluses.

Présentation : Exposé de faits.

4 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**4.1 Renseignements pharmaceutiques****4.1.1 Substance médicamenteuse**

Cette sous-section doit fournir des renseignements sur la substance pharmaceutique en fonction des rubriques suivantes :

- a) Le nom propre ou le nom usuel;
- b) Le nom chimique;
- c) La formule moléculaire et la masse moléculaire;
- d) La formule développée (y compris la stéréochimie relative et absolue);
- e) Les propriétés physicochimiques pertinentes, p. ex., état physique, solubilité par rapport à l'intervalle de pH (pH 1 à 8), forme de polymorphisme.

4.2 Essais cliniques

La section « Essais cliniques » de la monographie de produit doit contenir les données des principales études qui appuient l'efficacité et l'innocuité du médicament en question et ne doit généralement pas comprendre d'autres renseignements, car cette section n'est pas censée répertorier de façon exhaustive toutes les études portant sur le produit pharmaceutique.

Les renseignements détaillés doivent traiter des principales composantes suivantes :

- conception de l'étude;
- population à l'étude;
- répartition des sujets;
- résultats des paramètres d'évaluation de l'étude qui appuient l'efficacité et l'innocuité du médicament, y compris les effets estimés du traitement et les mesures correspondantes de l'incertitude (valeurs de p et intervalles de confiance).

Les renseignements portant sur les essais cliniques doivent être présentés sous forme de tableau en vue d'en faciliter la consultation. Les données démographiques et les caractéristiques au début de l'étude doivent apparaître dans un tableau (se reporter au modèle) et les résultats d'ensemble doivent faire l'objet d'un tableau distinct.

Cette section doit également couvrir les études comparatives sur la biodisponibilité, au besoin, en ce qui concerne les formulations révisées et les nouvelles formes posologiques.

4.2.1 Études sur l'efficacité et l'innocuité

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Cette sous-section doit décrire les principales caractéristiques de la conception de l'étude, notamment :

- type de contrôle;
- degré d'insu (p. ex., à double insu);
- mode de répartition des sujets dans les groupes de traitement (p. ex., répartition aléatoire);
- voie d'administration;
- groupes de traitement (doses administrées);
- durée du traitement.

La description de la population de l'étude doit comprendre un résumé des principaux critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que des statistiques sommaires sur les caractéristiques démographiques et de la maladie au début de l'étude.

Les paramètres d'évaluation utilisés pour établir l'efficacité du médicament doivent être décrits. Dans le tableau présentant les résultats de l'étude, les détails concernant les méthodes statistiques employées pour analyser ces paramètres d'évaluation, notamment les procédures de correction pour comparaisons multiples, doivent être mentionnées sous la forme d'une note au bas du tableau.

Les études qui doivent être incluses sont les études soigneusement planifiées, conçues adéquatement et bien menées qui appuient l'efficacité, l'innocuité et les schémas posologiques du médicament en question, ainsi que les études qui offrent des renseignements sur les limites de l'efficacité de ce dernier.

Parmi les études qui ne doivent pas être incluses figurent les études qui :

- laissent entendre ou créent l'impression d'une certaine efficacité pour une indication non autorisée;
- présentent l'incidence, la fréquence ou la gravité des effets indésirables et qui ne font pas l'objet d'une PDN ou d'une SPDN ou d'une soumission de pré-avis de modification.

Les points suivants doivent être pris en considération lorsqu'un comparateur actif est utilisé dans un essai clinique donné :

- Le comparateur actif doit être utilisé conformément aux indications de sa monographie canadienne (p. ex., même population cible, même dose et voie d'administration, et monothérapie ou polythérapie).
- Pour ce qui est des essais de non-infériorité/d'équivalence, la sélection de la marge de comparabilité doit être clairement justifiée.
- Le comparateur doit être désigné par son nom propre ou par son nom commun.

Présentation : Tableau et exposé de faits (se reporter au modèle).

Résultats des études

Cette sous-section doit présenter les résultats des paramètres d'évaluation des études qui appuient l'efficacité et l'innocuité du médicament, y compris les effets estimés du traitement et les mesures correspondantes de l'incertitude, telles que les valeurs de p et les intervalles de confiance, tout en tenant compte des épreuves multiples.

Les résultats pertinents sur le plan clinique d'analyses de sous-groupes qui sont considérés comme présentant un intérêt particulier peuvent être acceptables, après consultation avec Santé Canada, s'ils sont accompagnés d'une mise en garde indiquant que les résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu des risques inhérents associés aux analyses de sous-groupes en général.

Il peut s'avérer nécessaire d'avoir recours à plus d'un tableau pour présenter les résultats (p. ex., pour les différentes indications, les différentes tranches d'âge, etc.).

Présentation : Tableau et exposé de faits (se reporter au modèle).

4.2.2 Études pivots comparatives sur la biodisponibilité

- Pour toutes les formulations révisées et les nouvelles formes posologiques dont l'innocuité et l'efficacité sont seulement fondées sur des études comparatives sur la biodisponibilité, un résumé des études en question doit être fourni sous forme de tableau.
- Ce tableau doit être précédé d'un exposé de faits décrivant le plan de l'étude comparative sur la biodisponibilité (c.-à-d. dose simple ou multiple, à jeun ou non, étude croisée ou parallèle, dose ou nombre d'unités de prise, nombre de patients ou sujets volontaires en bonne santé de sexe masculin ou féminin). L'exposé de faits doit indiquer l'identité des produits comparés.

Présentation : Tableau et exposé de faits (se reporter au modèle).

4.3 Microbiologie

Cette section est requise pour tous les médicaments antimicrobiens. Elle doit comprendre des épreuves en laboratoire et être divisée, le cas échéant, en sous-sections *in vitro* et *in vivo*. Elle doit également contenir une description des données microbiologiques qui soutiennent le choix du ou des agents pathogènes pour l'indication autorisée et qui appuient les renseignements microbiologiques résumés à la section 3.10, « Mode d'action et pharmacologie clinique ».

Les détails relatifs aux critères d'interprétation, les normes pour les épreuves de sensibilité et les normes pour les pathogènes de référence doivent y être indiqués (conformément aux normes acceptables en vigueur). Des renseignements sur la pharmacorésistance et la résistance croisée doivent également être inclus.

Présentation : Tableau(x) et exposé de faits.

4.4 Toxicologie non clinique

Cette section doit comprendre une brève description des résultats de toxicologie non clinique pertinents pour l'utilisation sécuritaire du médicament et pour favoriser la compréhension du profil toxicologique. Seuls les résultats les plus pertinents devraient être décrits dans cette section. Pour chaque étude décrite, il convient d'indiquer, selon le cas, l'espèce, la voie d'administration, le schéma posologique (p. ex., niveaux de doses, fréquence d'administration, durée du traitement, formulation), les constatations pertinentes, la dose sans effet (indésirable)

observé et/ou la plus faible dose sans effet (indésirable) observé et les marges d'exposition calculées.

Les données doivent être présentées dans l'ordre suivant sous les sous-titres appropriés :

- Toxicologie générale (études à dose unique et à doses répétées). Les études décrites dans cette section doivent se limiter aux études nécessaires en appui à l'autorisation de mise sur le marché (p. ex., étude de 6 mois chez les rongeurs, étude de 9 mois chez les non-rongeurs⁵).
- Cancérogénicité. Les résultats d'études qui démontrent le potentiel cancérigène d'un médicament doivent être décrits. Lorsqu'un médicament ne démontre pas de potentiel cancérigène, ou que son potentiel cancérigène n'a pas été complètement évalué, cela doit faire l'objet d'un énoncé. Les tumeurs observées qui sont jugées pertinentes quant à l'innocuité de l'utilisation du médicament doivent être brièvement décrites dans la section « Mises en garde et précautions » et faire l'objet d'un renvoi à l'information fournie ici.
- Génotoxicité. Les résultats d'études qui démontrent le potentiel génotoxique d'un médicament doivent être décrits. Lorsqu'aucun effet génotoxique n'a été observé, ou que le potentiel génotoxique n'a pas été complètement évalué, un énoncé doit en faire état, accompagné d'un résumé des types d'études conduites. Les observations qui sont jugées pertinentes quant à l'innocuité de l'utilisation du médicament doivent être brièvement décrites dans la section « Mises en garde et précautions » et faire l'objet d'un renvoi à l'information fournie ici.
- Toxicologie pour la reproduction et le développement. Seules les observations qui sont significatives au point de vue toxicologique doivent être décrites. Dans les cas où un médicament ne démontre pas de toxicité pour la reproduction ou le développement, ou si la toxicité potentielle pour la reproduction n'a pas été complètement évaluée, cela doit faire l'objet d'un énoncé. Les observations qui sont jugées pertinentes quant à l'innocuité de l'utilisation du médicament doivent être brièvement décrites dans la section « Mises en garde et précautions » et faire l'objet d'un renvoi à l'information fournie ici.
- Études de toxicologie particulière. Les études brièvement décrites dans cette sous-section peuvent comprendre la phototoxicité, l'immunotoxicité, le risque d'abus, la toxicité d'une association de produits pharmaceutiques, etc. Les études importantes sur le mécanisme d'action peuvent également y figurer sauf s'il est plus pertinent de les présenter dans d'autres sous-sections (p. ex., « Toxicologie générale », « Cancérogénicité »).

⁵ Ligne directrice M3(R2) de l'ICH : *Directive sur les études d'innocuité non cliniques requises pour les études cliniques chez l'humain et Les autorisations de mise en marché de produits pharmaceutiques*; 11 juin 2009.

- Toxicité chez les jeunes sujets. Lorsque le médicament est indiqué ou sera probablement utilisé chez la population pédiatrique, les résultats des études chez les jeunes animaux doivent être présentés s'ils sont disponibles.

Présentation : Exposé de faits, si possible. Format tabulaire uniquement si cela permet de rendre la présentation plus concise. L'information ne doit être présentée qu'une seule fois, sous forme narrative ou tabulaire.

4.5 Monographies de produits de soutien

Cette section ne doit énumérer que les monographies de produit approuvées par Santé Canada qui ont été utilisées dans la rédaction de la monographie de produit (p. ex., certains médicaments génériques, produits mise en marché ultérieurement, produits combinés). Par exemple, dans le cas d'un produit pharmaceutique générique, on ne citerait que la monographie du produit de référence canadien auquel il a été comparé. Le format suivant ou un format semblable peut être utilisé :

<Marque nominative> <(forme posologique, concentration)>, <numéro de contrôle de la présentation>, Monographie de produit, <promoteur>. <(AAAA MM JJ)>

Lorsqu'il n'y a pas de monographie de produit de soutien, cette section doit être retirée de la monographie de produit.

Les références ne doivent pas être indiquées à moins que cela ne soit exigé par Santé Canada dans certaines circonstances. Les références doivent être incluses dans la section pertinente de la monographie de produit (p. ex., dans le corps du texte ou en note au bas de la page où la référence est citée) et elles doivent suivre les exigences uniformes pour les manuscrits de l'International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/icmje-recommendations/>), publiées dans *Citing Medicine*⁶.

Présentation : Liste numérotée.

5. PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

5.1 Introduction

La section Renseignements pour le patient sur le médicament est une traduction en langage clair des renseignements que contiennent les Parties I et II de la monographie de produit. Le langage

⁶ Patrias, K. *Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers* [Internet]. 2^e éd. Wendling DL (éditeur technique). Bethesda: National Library of Medicine (US); 2007 (mis à jour le 15 sept. 2011). <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>

clair signifie l'utilisation des mots les plus simples et communs possible de façon à ce que les renseignements soient clairs, concis et faciles à comprendre pour le public cible.

Aux fins de la monographie de produit, le terme « patient » est défini comme le grand public. Il peut inclure une personne qui utilise le médicament, un fournisseur de soins ou quelqu'un qui veut tout simplement obtenir des renseignements à propos d'un médicament.

La Partie III devrait être intégrée à la monographie de produit pour tous les médicaments qui doivent se conformer avec cette ligne directrice. Cela s'applique à tous les médicaments sans égard au lieu dans lequel ils sont administrés (p. ex., en milieu hospitalier seulement, en cas d'urgence) car ces renseignements sont destinés en fin de compte au grand public.

Le contenu de la présente section sera déterminé en consultation avec le promoteur et Santé Canada et est limité aux renseignements se trouvant dans les Parties I et II.

S'il existe d'autres lignes directrices propres au médicament en question [p. ex., « *Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)* », Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction, novembre 2006], cette information doit être incorporée à la Partie III.

Lorsque les renseignements sont sensiblement différents en ce qui concerne les indications (p. ex., un diagnostic par opposition un traitement ou à une thérapie) les voies d'administration ou les formulations du produit en question, chacune de celles-ci doit faire l'objet de sa propre section « Renseignements pour le patient sur le médicament ». Par exemple, un produit qui est indiqué pour la migraine et l'hypertension disposerait de deux sections « Renseignements pour le patients sur le médicament ».

5.2 Langage

Sachant que les présents renseignements visent différents publics, pour des raisons d'uniformité, la section Renseignements pour le patient sur le médicament devrait être rédigée dans un niveau de langue convenant aux individus qui utiliseront ou seront administrés le médicament. Pour les médicaments que le patient ne s'administre pas activement (p. ex. : anesthésiants inhalés ou autres médicaments administrés dans des conditions spéciales, comme les produits radiopharmaceutiques), le niveau de langue peut être adapté.

Au Canada, les capacités de lecture de textes médicaux varient grandement selon la région et la population. Pour cette raison, le niveau de langue doit convenir aux personnes ayant de faibles capacités de lecture. Il faut assumer que le lecteur n'a aucune connaissance du médicament ni de la façon de l'utiliser. Il faut opter pour des formulations très simples et très courtes.

Il revient au promoteur de s'assurer que toute traduction de la section Renseignements pour le patient sur le médicament reprend bien le sens de la version originale approuvée.

Pour la rédaction de la section Renseignements pour le patient sur le médicament, les promoteurs sont fortement encouragés à utiliser les ressources appropriées en matière de rédaction claire et simple, y compris l'Association canadienne de santé publique et sa publication *De bons remèdes pour les aînés : Lignes directrices sur la rédaction des documents et la conception des emballages des médicaments de prescription*⁷. La ligne directrice du présent document indique comment rédiger de l'information sur la santé en langage clair à l'intention des patients (tant pour les médicaments de prescription que pour les médicaments en vente libre) et comprend un précis de terminologie en style clair et simple. Il serait également avantageux pour les promoteurs de vérifier les renseignements pour les patients sur les médicaments auprès d'utilisateurs.

5.3 Guide de style

Les présentes recommandations relatives au guide de style s'appliquent à la Partie III de la monographie de produit ainsi qu'à tout document ou dépliant d'information à l'intention du patient qui est produit avec l'emballage du médicament.

- La section Renseignements pour le patient sur le médicament ne doit pas être rédigée à la manière d'un texte promotionnel, ni dans le ton, ni dans le contenu. Le texte doit être conforme aux faits et éviter les généralisations vagues.
- La marque nominative doit être utilisée dans les titres et le texte.
- Mise en page : texte aligné à gauche.
- Marges :
 - (a) Monographie de produit, Partie III - 2,5 cm (1") supérieure, inférieure et latérales.
 - (b) Dépliant d'information pour les patients sur les médicaments - 0,75 cm (0,3") supérieure, inférieure et latérales.
- Police :
 - (a) Monographie de produit, Partie III - Times New Roman, 12 points;
 - (b) Dépliant d'information pour les patients sur les médicaments - Les polices sans empattement (comme Arial ou Calibri) sont recommandées (texte - 10 points; tableaux - 9 points). Il faut faire montre de souplesse si une police plus petite est nécessaire en

⁷

Association canadienne de santé publique, 2002.

raison de contraintes relatives à l'emballage ou à l'impression. Le but ultime est la lisibilité; les promoteurs doivent s'assurer que les Renseignements pour le patient sur le médicament, tels qu'ils apparaissent dans le dépliant, sont clairs et faciles à lire.

- Une personne avec une vision normale ou ceux avec des verres correcteurs qui rétablissent la vision normale, devraient pouvoir lire les renseignements sans effort. La couleur, le contraste, la position et l'espacement des renseignements doivent être pris en considération pour la conformité à ces exigences.
- Titres et sous-titres : Les caractères gras doivent être utilisés. Il faut éviter l'italique et le soulignement. Éviter les titres entièrement en majuscules sauf indication contraire dans cette ligne directrice (p.ex., LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT, RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT et MARQUE NOMINATIVE au début de la section Renseignement pour le patient sur le médicament).
- Les renseignements doivent être aussi brefs que le permettent les exigences de la Ligne directrice.

5.3.1 Illustrations

Dans le cas des produits auto-administrés (p. ex. : inhalateur; produit injectable), le recours à des illustrations qui aident à en démontrer la bonne utilisation est recommandé.

L'emploi d'images ou de graphiques peut souvent être trompeur quant à l'emploi, au mérite et au caractère d'un médicament. Les présentations trompeuses de cet ordre doivent être évitées. Le recours aux pictogrammes n'est pas recommandé.

5.4 Lisibilité et facilité d'utilisation

Pour assurer la compréhension de la section « Renseignements pour le patient sur le médicament » :

- Il faut viser un niveau de lecture de la 6^e année au secondaire 2. Il est possible de consulter des tests et des ressources dans les bibliothèques et en ligne pour vérifier la lisibilité d'un texte, comme les outils de lisibilité de textes médicaux Flesch-Kincaid, Fry Graph Readability Formula et SMOG (Simple Measure of Gobbledygook).
- La section « Renseignements pour le patient sur le médicament » doit être simple, claire et facile à comprendre de manière à ce que les patients puissent trouver et comprendre l'information puis agir en conséquence. Il faut tenir compte des conseils suivants :

- s'adresser directement au lecteur en utilisant vous ou nous;
- élaborer des directives claires et positives (p. ex. : **au lieu d'écrire** : Ne pas prendre ce médicament à jeun, **il faut plutôt écrire** : Prendre ce médicament avec de la nourriture);
- rédiger les directives consécutivement (soit dans l'ordre dans lequel elles doivent être suivies);
- utiliser les mots les plus courts et communs possible (p. ex. : **Au lieu de dire** : vous pourriez avoir un œdème aux jambes, **dire** : vos jambes peuvent enfler);
- éviter les acronymes, les abréviations, les termes étrangers et le langage technique. Si un terme technique doit être utilisé, il faut le définir en langage clair immédiatement après l'avoir utilisé;
- utiliser la voie active (au lieu de la voie passive). S'assurer que le sujet est nommé et qu'il agit sur l'objet, et conserver le sujet près du verbe (p. ex. : **au lieu de** : Ce médicament doit être pris par votre enfant avant chaque repas, **il faut dire** : Votre enfant doit prendre ce médicament avant chaque repas);
- lorsqu'il est possible de le faire, utiliser des puces au lieu de phrases et de paragraphes. Si l'utilisation de phrases est nécessaire, utiliser des phrases courtes contenant une seule idée chacune. Couper les phrases longues et supprimer les mots inutiles;
- utiliser un minimum de ponctuation. Si les phrases comportent beaucoup de virgules et de points-virgules, elles sont probablement trop longues;
- pour dresser de longues listes, utiliser une liste à puces (au lieu de paragraphes);
- pour ce qui est des nombres, les chiffres sont plus faciles à lire que les mots (p. ex. : 53 et non cinquante-trois). Le cas échéant, ajouter les unités de mesure impériales équivalentes entre crochets après les unités de mesure métriques puisque bon nombre d'aînés et de personnes d'autres pays utilisent le système impérial.

5.5 Utilisation du modèle

5.5.1 Généralités

Un modèle de la section « Renseignements pour le patient sur le médicament » se trouve à l'annexe E - I (parmi les modèles de monographie de produit).

L'en-tête « LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE » devrait être en majuscules et placé sur la première page de la monographie.

La marque nominative du médicament doit apparaître en majuscules au début du document, et le nom propre du médicament dans sa forme posologique définitive doit apparaître en minuscules et entre crochets juste au-dessous. Si le médicament n'a pas de nom propre, il faut utiliser le nom courant dans la forme posologique définitive. Il est possible d'ajouter, entre crochets, l'épellation en alphabet phonétique de la marque nominative ou du nom propre. Si une épellation phonétique de la marque nominative est incluse, elle devrait être inscrite à la ligne qui précède la marque nominative. Si une épellation phonétique du nom propre est incluse, elle devrait être inscrite à la ligne qui suit le nom propre/courant.

Quand il existe un énoncé encadré dans la Partie I ou II, peu importe la section où il se trouve, un énoncé encadré en langage clair doit apparaître dans la section correspondante de la Partie III.

5.5.2 Avertissement préliminaire

L'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) devrait apparaître sur l'emballage de tous les médicaments :

Veillez lire attentivement avant de commencer à prendre <marque nominative> et chaque fois que vous renouvelez ce médicament. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur <marque nominative>.

5.5.3 Au sujet du médicament

En-tête : « Pourquoi <marque nominative> est-il utilisé? »

Fournir une liste à puces des indications à partir de la Partie I. Si la section Indications comporte des recommandations relatives au style de vie dans le cadre du traitement (p. ex. : régime comme thérapie complémentaire pour les médicaments contre le diabète), il faut inclure ces recommandations ici.

En-tête : « Comment <marque nominative> agit-il? »

À partir de la section « Mode d'action et pharmacologie clinique » de la Partie I, fournir une ou deux phrases expliquant le mode d'action du médicament en langage clair. À partir de la section « Mode d'action et pharmacologie clinique » de la Partie I et de la section « Essais cliniques » de la Partie II, indiquer le délai requis pour que le médicament agisse et la façon dont on peut en reconnaître l'action (p. ex. : symptomatologie améliorée).

En-tête : « Quels sont les ingrédients de <marque nominative>? »

Cette section devrait comprendre une liste complète de tous les ingrédients médicinaux et non médicinaux à partir de la Partie I. La liste des ingrédients non médicinaux devrait être séparée clairement de la liste des ingrédients médicinaux et comporter un en-tête comme « Ingrédients médicinaux » et « Ingrédients non médicinaux ».

Établir une liste des ingrédients médicinaux par noms propres. S'ils ne possèdent pas de nom propre, utiliser le nom usuel.

Établir la liste des ingrédients non médicinaux en utilisant la nomenclature propre, usuelle ou internationale et la placer en ordre alphabétique.

En-tête : « <Marque nominative> est offert sous les formes posologiques qui suivent : »

À partir de la section « Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement » de la Partie I, inscrire les formes posologiques et les concentrations mises en marché. Indiquez le nom de la forme posologique suivi de la concentration en ordre croissant (p. ex. : comprimé 10 milligrammes, 20 milligrammes, 100 milligrammes).

En-tête : « Ne prenez pas <marque nominative> si : »

Pour chaque situation décrite à la section Contre-indications de la Partie I, joindre une liste à puces décrivant la situation correspondante, en langage clair, le cas échéant.

5.5.4 Mises en garde et précautions

Cette section doit comprendre les questions et les précautions importantes associées à l'utilisation du médicament. Le cas échéant, en utilisant un minimum de mots, expliquer l'importance d'une mise en garde ou précaution.

Encadré Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'il y a un encadré Mises en garde et précautions importantes, il devrait être placé après l'avertissement préliminaire. La Partie III doit contenir un encadré correspondant seulement si un encadré Mises en garde et précautions importantes se trouve à la Partie I. Les renseignements contenus dans l'encadré devraient comprendre l'en-tête « **Mises en garde et précautions importantes** » et indiquer brièvement, à l'aide d'une liste à puces, les préoccupations graves ou importantes liées à l'utilisation de ce médicament.

L'encadré devrait contenir une version en langage clair des mêmes renseignements que ceux fournis dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » de la Partie I. L'adaptation de ces renseignements, le cas échéant, sera déterminée en consultation avec le promoteur et Santé Canada. Il est possible de joindre des renvois vers le contenu d'autres sections de la Partie III.

En-tête : « Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre <marque nominative>, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment : »

Inscrire chaque mise en garde ou précaution mentionnée à la Partie I.

En-tête : « Autres mises en garde à connaître : »

Cette section est ajoutée seulement si d'autres mises en garde et précautions générales dont la portée n'est pas grave doivent être énoncées, mais qu'elles ne cadrent pas avec les autres en-têtes.

Inclure l'énoncé suivant ou un énoncé semblable lorsque les effets décrits dans la Partie I peuvent nuire à la faculté d'exécuter une tâche nécessitant une attention particulière, comme conduire des véhicules ou utiliser des machines, ainsi que :

Prenez quelque temps après avoir consommé du/de la < Marque nominative > afin de déterminer comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'opérer de la machinerie.

5.5.5 Interactions

En-tête : « Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative. »

En-tête : « Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec <Marque nominative>»

Fournir une liste à puces.

Cette section vise à vérifier que les patients connaissent les médicaments, aliments (p. ex. : agrumes, produits laitiers), boissons (p. ex. : alcool) ou produits de santé naturels qui peuvent interagir avec ce médicament. Les interactions graves ou importantes devraient être mentionnées sous forme de liste à puces (p. ex. : les interactions médicamenteuses qui apparaissent dans l'encadré « Interactions médicamenteuses graves » dans la Partie I). Si aucune interaction pertinente n'est connue, ajouter un énoncé pour le préciser.

5.5.6 Bonne utilisation

En-tête : « Comment prendre <marque nominative> »

Cette section a pour but d'offrir des renseignements sur la façon de préparer, reconstituer ou d'administrer le médicament ou d'utiliser un dispositif (p. ex. : aérosol-doseur).

Dans le cas des produits auto-administrés (p. ex., inhalateur, produit injectable), le recours à des illustrations qui aident à en démontrer la bonne utilisation est recommandé.

Le cas échéant (p.ex., pour les produits parentéraux) inclure des directives pour procéder à l'examen de la solution et vérifier son intégrité avant l'utilisation tel que :

« Ne pas utiliser ce médicament si la solution est trouble ou en cas de fuite »

En-tête : « Dose habituelle »

À partir de la section « Posologie et administration » de la Partie I, indiquer la dose typique, le moment et la façon de la prendre et d'autres détails connexes.

En-tête : « Surdosage »

À partir de la section « Surdosage » de la Partie I, fournir des renseignements sur les mesures à prendre lorsqu'une personne ingère une quantité excessive du médicament en question. Cela pourrait inclure le surdosage par une seule dose ou des doses cumulatives et les mesures que devrait prendre le patient.

L'énoncé encadré suivant doit être ajouté à la fin de la section de l'exposé des faits. L'énoncé peut être modifié afin de fournir les conseils les plus appropriés selon les normes de soins actuelles pour ce produit pharmaceutique :

Si vous croyez avoir pris trop de <marque nominative>, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

En-tête : « Dose oubliée »

À partir de la section « Posologie et administration » de la Partie I, fournir des renseignements sur les mesures à prendre à la suite de l'oubli d'une dose. Les énoncés suivants donnent un exemple de ce qui peut être utilisé :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, vous devez la prendre dès que vous y pensez. Cependant, s'il est presque temps de prendre votre dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez en prenant la dose suivante prévue. Revenez au schéma posologique d'origine. Ne prenez pas deux doses à la fois.

ou

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, vous n'avez pas à compenser la dose oubliée. Vous n'avez qu'à poursuivre le traitement en prenant votre dose suivante au moment indiqué. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Pour les antibiotiques :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, vous devez la prendre dès que vous y pensez. Cela vous permettra de conserver une quantité constante de médicament dans votre sang. Cependant, s'il est presque temps de prendre votre dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez en prenant la dose suivante prévue. Ne prenez pas deux doses à la fois.

5.5.7 Effets indésirables

En-tête : « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à <Marque nominative>? »

Cette section doit comprendre un bref résumé des effets secondaires spontanément résolutifs et de ceux qui sont graves ainsi que des mesures que doivent prendre les patients qui les présentent. Les renseignements à fournir seront déterminés dans le cadre d'une consultation entre le promoteur et Santé Canada.

L'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit être inclus au début de la section sur les effets secondaires :

En prenant <Marque nominative>, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Texte

Les effets secondaires spontanément résolutifs doivent être décrits sous forme d'exposé de faits. Les effets secondaires spontanément résolutifs sont considérés comme ceux qui ne nécessitent généralement pas de soins médicaux et qui disparaissent au fur et à mesure que le corps s'habitue au médicament. Lorsqu'il existe la possibilité que les effets ne soient pas bien compris par les consommateurs ou ne soient pas facilement prévisibles, un énoncé peut être ajouté afin d'expliquer pour le patient la marche à suivre. Les effets doivent être groupés selon la fréquence à l'aide de la terminologie offerte par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) (p. ex. : courant, rare, etc.). Un énoncé sur les risques de dépendance doit apparaître ici, le cas échéant.

Tableau

Les effets secondaires graves doivent faire partie du tableau. Ils n'ont pas besoin d'être repris dans le texte puisque la répétition n'est habituellement pas souhaitable à la Partie III. Le fait que le patient puisse prendre ou non des mesures pour contrer un effet indésirable doit servir de critère afin de déterminer les effets secondaires que doit comprendre le tableau. Les patients comprennent le sens de l'expression « effets secondaires graves », et cette terminologie n'est pas conforme à des lignes directrices internationales ni à des définitions normalisées de « événements indésirables graves ». Les effets doivent être groupés selon la fréquence à l'aide de la terminologie du CIOMS. Dans chacun des groupes, les effets doivent apparaître en ordre alphabétique.

Le tableau doit toujours apparaître à la suite du texte.

En ce qui concerne les effets secondaires graves, des consignes visant la cessation de l'utilisation du produit (s'il est possible de le faire sans danger) doivent être fournies.

Il ne faut pas ajouter de notes en bas de page au tableau sur les effets secondaires graves.

L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit apparaître à la fin de la section sur les effets secondaires :

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

5.5.8 Déclaration des effets secondaires

Un encadré sur la déclaration des effets secondaires du médicament devrait être inclus. Voir le modèle pour le libellé et le format.

5.5.9 Entreposage

En-tête : « Entreposage »

Cette section doit comprendre une brève description des consignes d'entreposage et traitement, telles qu'elles apparaissent à la section « Entreposage, stabilité et traitement » de la Partie I.

L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus pour tous les produits :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

5.5.10 Renseignements supplémentaires

En-tête : « Pour en savoir davantage au sujet de <marque nominative>, vous pouvez : »

En ce qui concerne les consignes générales sur les renseignements que contient la Partie III, l'endroit où trouver la monographie de produit intégrale et la façon de communiquer avec le promoteur, il faut indiquer le site Web du fabricant et le numéro de téléphone sans frais. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

- *Communiquer avec votre professionnel de la santé.*
- *Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le*

médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant : <www.siteweb.document>, ou en téléphonant le 1-800-<numéro de téléphone>.

Une fois qu'il a été fabriqué, un produit emballé peut rester dans la chaîne de distribution pendant un certain temps, selon sa date limite d'utilisation et le renouvellement des stocks chez le détaillant. En conséquence, la date de révision indiquée à la Partie III de la monographie de produit ne reflète pas nécessairement la révision la plus récente de ces renseignements. Il n'y a aucune objection à ce que le fabricant y ajoute un énoncé dans le sens qui suit :

Même si les renseignements figurant dans ce document étaient à jour à la date de la dernière révision indiquée ci-dessous, il se peut que des renseignements plus récents puissent être obtenus auprès du fabricant.

Les seuls sites Web qui peuvent être indiqués sont ceux faisant référence à la monographie de produit et aux renseignements pour le patient sur le médicament. Les références et les sites Web qui contiennent des renseignements autres que ceux qui ont été autorisés par Santé Canada (soit des renseignements approuvés sur le médicament) ne sont pas acceptés.

5.5.11 Date

Indiquer la dernière date de révision de la Partie III de la monographie de produit. Cette date remplace la date de préparation inscrite sur la page couverture de la monographie de produit.

6 GLOSSAIRE

Avis de conformité : Un avis délivré en vertu de l'article C.08.004 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Drogue nouvelle :

Drogue nouvelle désigne :

a) une drogue qui est constituée d'une substance ou renferme une substance, sous forme d'ingrédient actif ou inerte, de véhicule, d'enrobage, d'excipient, de solvant ou de tout autre constituant, laquelle substance n'a pas été vendue comme drogue au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de ladite substance employée comme drogue;

b) une drogue qui entre dans une association de deux drogues ou plus, avec ou sans autre ingrédient, qui n'a pas été vendue dans cette association particulière, ou dans les proportions de

ladite association pour ces drogues particulières, pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cette association ou de ces proportions employées comme drogue; ou

c) une drogue pour laquelle le fabricant prescrit, recommande, propose ou déclare un usage comme drogue ou un mode d'emploi comme drogue, y compris la posologie, la voie d'administration et la durée d'action, et qui n'a pas été vendue pour cet usage ou selon ce mode d'emploi au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cet usage ou de ce mode d'emploi pour ladite drogue (réf. : article C.08.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Effet indésirable courant du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence supérieure ou égale à 1/100 et inférieure à 1/10 ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) (réf. : Convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales [CIOMS]).

Effet indésirable peu courant du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence supérieure ou égale à 1/1 000 et inférieure à 1/100 ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) (réf. : convention du CIOMS).

Effet indésirable rare du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence supérieure ou égale à 1/10 000 et inférieure à 1/1 000 ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) (réf. : convention du CIOMS).

Effet indésirable très courant du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence supérieure ou égale à 1/10 ($\geq 10\%$) (réf. : convention du CIOMS).

Effet indésirable très rare du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence inférieure à 1/10 000 ($< 0,01\%$) (réf. : convention du CIOMS).

Étude croisée : Différentes thérapies font l'objet d'essais chez le même sujet; ainsi, les sujets sont leurs propres témoins.

Étude en parallèle : Étude dans le cadre de laquelle on administre simultanément un placebo ou un traitement de référence standard à des témoins et un traitement expérimental à d'autres sujets.

Étude multicentrique : Étude menée dans divers établissements dont les données sont par la suite combinées.

Événement indésirable : Toute manifestation médicale importune se manifestant chez un patient ou un sujet participant à un essai clinique qui a reçu un produit pharmaceutique, sans qu'il y ait nécessairement de lien causal entre la manifestation et le traitement (réf. : ligne directrice de l'ICH E2A- Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide).

Forme posologique : Type de produit pharmaceutique (p. ex., comprimé, capsule, solution, crème) qui renferme un ingrédient médicamenteux associé généralement, mais pas nécessairement, à des excipients (réf. : ligne directrice de l'ICH Q1A).

Marque nominative : Dans le cas d'une drogue, le nom en français ou en anglais, avec ou sans le nom d'un fabricant, d'une personne morale, d'une société de personnes ou d'un particulier :

- a) qui lui a été attribué par le fabricant;
- b) sous lequel il est vendu ou fait l'objet de publicité;
- c) qui sert à l'identifier. (réf. : article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Moyenne géométrique : Une mesure de tendance centrale calculée en multipliant une série de nombres et en prenant la $n^{\text{ième}}$ racine du produit lorsque n est le nombre d'articles dans la série. La moyenne géométrique est utile pour déterminer les « facteurs moyens ». Elle est souvent utilisée pour trouver une moyenne de nombres présentés sous forme de pourcentages.

Nom exclusif : Se reporter à « Marque nominative ».

Nom générique : Se reporter à « Nom propre ».

Nom propre : Désigne, à l'égard d'une drogue, le nom en anglais ou en français :

- a) attribué à ladite drogue à l'article C.01.002,
- b) figurant en caractères gras dans le présent règlement lorsqu'il est question de ladite drogue et, lorsque la drogue est distribuée sous une forme autre que celle qui est décrite dans la présente partie, le nom de la forme sous laquelle ladite drogue est distribuée,
- c) spécifié dans la licence canadienne, dans le cas des drogues comprises à l'annexe C ou à l'annexe D de la Loi, ou
- d) attribué, dans l'une des publications mentionnées à l'annexe B de la Loi, dans le cas des drogues non comprises aux alinéas a), b) ou c) (réf. : article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Nom usuel : Dans le cas d'une drogue, le nom en français ou en anglais, sous lequel elle est :

- a) généralement connue; et
- b) désignée dans des revues scientifiques ou techniques autres que les publications dont le nom figure à l'annexe B de la Loi (p. ex., United State adopted name [USAN], British approved name [BAN], Dénomination commune internationale [DCI], etc.) (réf. : article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Norme reconnue : Produits pour lesquels aucune norme prescrite ou officinale n'existe. Ce terme renvoie aux allégations de qualité et d'activité thérapeutique qui apparaissent sur l'étiquette.

Péri-opératoire : Qui a trait à toute la période qui entoure une intervention chirurgicale (avant, pendant et après).

Photoallergique : Type de photosensibilité immunologique à retardement attribuable à une substance chimique à laquelle la personne atteinte a préalablement été sensibilisée et à une source d'énergie rayonnante (réf. : Dorlands).

Photosensibilité : Réaction cutanée anormale attribuable à une interaction entre des substances photosensibilisantes et la lumière du soleil ou lumière filtrée ou artificielle dont la longueur d'ondes se situe entre 280 et 400 nm. Les deux principaux types sont la photoallergie et la phototoxicité.

Phototoxicité : Type de photosensibilité non immunitaire, provoquée par une substance chimique.

Pictogramme : Dessin symbolique utilisé pour communiquer un message particulier (p. ex., le symbole qui indique l'interdiction de fumer).

Polymorphisme génétique : La variabilité d'un sujet à l'autre en matière de concentration sanguine que l'on observe, à la suite de l'administration d'un médicament, entre des personnes de groupes ethniques différents ou au sein d'une même population homogène. Par exemple, les personnes qui, pour des raisons génétiques, présentent un métabolisme « rapide » ou « lent ».

Produit de mise en marché subséquent : Nouveau médicament qui, si on le compare à un autre médicament, renferme les mêmes quantités des mêmes ingrédients médicinaux, selon des formes posologiques comparables, mais qui ne contient pas nécessairement les mêmes ingrédients non médicinaux.

Produit de référence canadien :

Selon le cas :

- a) une drogue à l'égard de laquelle un avis de conformité a été délivré en application des articles C.08.004 ou C.08.004.01 et qui est commercialisée au Canada par son innovateur;
- b) une drogue jugée acceptable par le ministre et 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 en application de l'article C.08.004 ou C.08.004.01 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) (réf. : article C.08.001.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Produit médicamenteux : Forme posologique dans l'emballage immédiat final prévu pour la commercialisation (réf. : ligne directrice de l'ICH Q1A).

Réactions importantes sur le plan clinique : Les réactions qui influencent la décision de prescrire un médicament en raison de leur gravité et, par conséquent, qui influencent la décision d'utiliser le médicament, puisqu'il est essentiel pour une utilisation sans risque de surveiller les patients pour déceler ces réactions ou parce que des mesures peuvent être prises pour prévenir ou atténuer les torts (réf. : Food and Drug Administration [FDA] des États Unis).

Réaction indésirable à une drogue : Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique (réf. : article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

L'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals For Human Use (ICH) définit la réaction indésirable à une drogue dans les contextes pré-approbation et post-commercialisation dans la ligne directrice E2A, *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide*.

- Avant l'approbation : toute réaction nocive et non intentionnelle à un produit médicinal, se manifestant à quelque dose que ce soit, doit être considérée comme une réaction indésirable à une drogue.
- Après la mise en marché : toute réaction à un médicament qui est nocive et non intentionnelle et qui se manifeste à des doses normalement utilisées chez des sujets humains pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou la modification d'une fonction.

Réaction indésirable grave à une drogue : Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale, ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort (réf. : article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Événement (expérience) indésirable ou réaction grave est défini comme tout événement médical fâcheux survenant à n'importe quelle dose et entraînant la mort ou représentant une

menace pour la vie (réf. : ligne directrice de l'ICH E2A- *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide*).

Substance médicamenteuse Ingrédient actif non encore formulé, mais qui pourra l'être par la suite avec des excipients pour donner la forme posologique (réf. : ligne directrice de l'ICH Q1A).

Voie d'administration : Indique la partie du corps sur laquelle, au travers de laquelle ou dans laquelle le produit est administré (réf. : Pharmeuropa, Listes de termes normalisés, janvier 2000).

Annexe A Rédaction d'une monographie de produit pour un produit avec un Avis de conformité avec conditions

1 Introduction

Cette section a pour but d'aider le promoteur à élaborer une monographie de produit pour un produit autorisé en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C) et doit être utilisée conjointement avec la ligne directrice de base. Les produits avec un AC-C présentent certaines exigences particulières en matière de renseignements qui ne font pas partie de la ligne directrice visant la monographie de produit standard. Sauf en ce qui concerne les sections de la monographie de produit qui sont identifiées dans la présente section, les lignes directrices de base doivent être respectées lors de la rédaction de la monographie d'un produit avec un AC-C.

Un modèle électronique (en format Microsoft Word®) à utiliser pour rédiger une monographie pour un produit avec un AC-C est disponible sur le site Web du ministère.

2 Page-couverture (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

Les renseignements suivants doivent faire l'objet d'un encadré sur la page-couverture, à la suite des renseignements sur le produit, pour tous les produits autorisés en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions :

« *<Marque nominative>, indiqué pour :*
– < >
bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour <Marque nominative>, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments :
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php> »

[Pour les autorisations de mise en marché sans conditions]

« *<Marque nominative>, indiqué pour :*
– < >
bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions. »

3 Renseignements généraux (*nouvelle section*)

Les renseignements généraux liés à l'avis de conformité avec conditions (AC-C) doivent être incorporés à la monographie de produit. Le texte doit être immédiatement après la page-couverture dans un format similaire à celui qui est fourni à l'annexe F. La première section (« Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions [AC-C]? ») doit être répétée dans la

Partie III : Renseignements pour le patient sur le médicament, mais en langage clair (se reporter à la section 8 de la présente annexe pour le texte).

Renseignements sous forme d'encadré :

**Ce produit a été approuvé en vertu de la
politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C)
pour une ou toutes ses utilisations indiquées**

Renseignements sous forme de texte :

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de mise en marché décernée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de mise en marché dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole **AC-C** dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications;
- Mode d'action et pharmacologie clinique;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;

- Posologie et administration;
- Essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables des médicaments et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

4 Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé (renseignements supplémentaires suivants requis)

L'encadré comme suit doit apparaître au début de la section :

« *<Marque nominative>, indiqué pour :*
– < >
bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour <Marque nominative>, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments :
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php> »

[Pour les autorisations de mise en marché sans conditions]

« *<Marque nominative>, indiqué pour :*
– < >
bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions. »

5 Indications (renseignements supplémentaires suivants requis)

Le libellé de cette section doit préciser que l'indication pour laquelle une autorisation a été accordée prend appui sur des données prometteuses, voulant que le produit soit utile au traitement de <x>.

6 Partie II : Renseignements scientifiques (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

L'encadré comme suit doit apparaître au début de la section :

« *<Marque nominative>*, indiqué pour :
– *< >*
bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour <Marque nominative>, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments :
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php> »

[Pour les autorisations de mise en marché sans conditions]
« *<Marque nominative>*, indiqué pour :
– *< >*
bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions. »

7 Essais cliniques (*exigences différentes en matière de renseignements*)

Les promoteurs rempliront le tableau qui résume les renseignements disponibles sur les essais cliniques, sur la foi desquels l'autorisation de mise en marché a été accordée. Les renseignements sur les études de confirmation ne doivent pas figurer dans cette section.

8 **Partie III : Renseignements pour le patient sur le médicament** (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

L'encadré comme suit doit apparaître au début de la section :

« Pour la (les) indication(s) suivante(s), <Marque nominative> a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements. »

[Fournir une liste à puces des indications de la Partie I.]

- <texte>

[Si la section « Indications » inclut des recommandations relatives au style de vie dans le cadre du traitement, ces recommandations doivent être indiquées ici.]

« Pour la (les) indication(s) suivante(s), <Marque nominative> a été approuvé sans conditions. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et peut être acheté et vendu au Canada. »

[Fournir une liste à puces des indications de la Partie I.]

- <texte>

[Si la section « Indications » inclut des recommandations relatives au style de vie dans le cadre du traitement, ces recommandations doivent être indiquées ici.]

Le texte suivant doit aussi être inclus :

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le

médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

9 **Présentation** (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

Chacune des sections de la monographie de produit pour lesquelles la présence d'un AC-C nécessite une attention particulière doit être identifiée à l'aide du symbole **AC-C** dans la marge gauche, près de la sous-section concernée.

Annexe B Rédaction d'une monographie de produit pour un produit de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D)

1 Introduction

Cette section a pour but d'aider le promoteur à élaborer une monographie de produit pour un produit de mise en marché subséquent et doit être utilisée conjointement avec la ligne directrice de base. Les produits de mise en marché subséquents présentent certaines exigences particulières en matière de renseignements qui ne font pas partie de la ligne directrice visant la monographie de produit standard. Sauf en ce qui concerne les sections de la monographie de produit qui sont mentionnées dans la présente section, les lignes directrices de base doivent être respectées lors de la rédaction de la monographie d'un produit de mise en marché subséquent.

Un modèle électronique (en format Microsoft Word[®]) à utiliser pour rédiger une monographie pour un produit de mise en marché subséquent est disponible sur le site Web du ministère.

PARTIE I RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

2 Contre-indications (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

Bien qu'il soit possible que la monographie d'un produit de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D) ne décrive pas toutes les formes posologiques disponibles du médicament particulier, cette section doit être exhaustive afin de refléter tous les renseignements connus au sujet de l'ingrédient actif en vue d'en assurer l'innocuité.

3 Mises en garde et précautions (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

Bien qu'il soit possible que la monographie d'un produit de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D) ne décrive pas toutes les formes posologiques disponibles du médicament particulier, cette section doit être exhaustive afin de refléter tous les renseignements connus au sujet de l'ingrédient actif en vue d'en assurer l'innocuité.

4 Effets indésirables (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

Bien qu'il soit possible que la monographie d'un produit de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D) ne décrive pas toutes les formes posologiques disponibles du médicament particulier, cette section doit être exhaustive afin de refléter tous les renseignements connus au sujet de l'ingrédient actif en vue d'en assurer l'innocuité.

PARTIE II RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

5 Essais cliniques (*renseignements différents requis*)

Le tableau sur la biodisponibilité comparative doit être précédé d'un exposé de faits soulignant le plan de l'étude (c'est-à-dire dose simple ou multiple, à jeun ou après avoir mangé, transversale ou parallèle, dose ou nombre d'unités de dosage, nombre d'hommes ou de femmes en santé volontaires ou de patients). L'exposé de faits doit indiquer les médicaments mis à l'essai et les produits de référence canadiens.

Présentation : Tableau (se reporter au modèle).

Annexe C Rédaction d'une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe C

1 Introduction

Cette section a pour but d'aider le promoteur à élaborer une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe C et doit être utilisée conjointement avec les lignes directrices de base. Les produits visés à l'annexe C présentent certaines exigences particulières en matière de renseignements qui ne font pas partie des lignes directrices visant les monographies de produit standard. Sauf en ce qui concerne les sections de la monographie de produit qui sont mentionnées dans la présente section, les lignes directrices de base doivent être respectées lors de la rédaction de la monographie d'un produit visé à l'annexe C.

Un modèle électronique (en format Microsoft Word®) à utiliser pour rédiger une monographie pour un produit visé à l'annexe C est disponible sur le site Web du ministère.

2 Présentation

Dans toutes les sections et les sous-sections, le cas échéant, les unités de radioactivité doivent être exprimées selon le Système international (SI) d'unités (soit en becquerels) et selon l'ancien système d'unités de rayonnement (soit en curies) de façon à en faciliter la consultation pour les membres de la communauté de médecine nucléaire du Canada.

PARTIE I RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »

Pour tous les produits radiopharmaceutiques, l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » doit comprendre l'énoncé suivant ou un énoncé semblable :

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait au recours à des substances réglementées radioactives chez l'homme.

4 Posologie et administration (nouvelles sous-sections et exigences différentes en matière de renseignements)

Les sous-sections suivantes de la monographie de produit standard ne sont pas requises pour les produits radiopharmaceutiques :

Posologie recommandée et modification posologique
Dose oubliée

4.1 Posologie (*nouvelle sous-section*)

Cette sous-section remplace le premier paragraphe sous « Posologie recommandée et modification posologique » dans le document de base. Tous les autres paragraphes sont applicables aux produits radiopharmaceutiques. Cette section doit fournir des renseignements détaillés au sujet de la posologie recommandée (quantité de radioactivité à administrer), y compris la gamme posologique, la posologie optimale ou habituelle, la dose maximale et tout autre renseignement pertinent pouvant offrir des directives appropriées en ce qui concerne l'utilisation des produits radiopharmaceutiques. Le cas échéant, des posologies doivent être fournies pour chacune des indications. Une attention particulière doit toujours être accordée à l'adaptation de la posologie en ce qui concerne les enfants, les patients atteints de certains états pathologiques et d'autres groupes spéciaux.

Des consignes particulières doivent être incluses au sujet de l'utilisation clinique (p. ex., la préparation du patient, le délai de balayage ou de scintigraphie à la suite de l'injection), particulièrement lorsque des produits pharmaceutiques ou des techniques auxiliaires sont requis, afin d'obtenir les meilleurs résultats diagnostiques ou thérapeutiques.

Une attention particulière doit toujours être accordée à l'adaptation appropriée de la posologie et à d'autres recommandations sur la gestion du traitement chez des populations particulières (p. ex., les enfants, les aînés, les patients atteints de maladies concomitantes et d'autres groupes spéciaux). Lorsqu'un descripteur d'âge est utilisé (p. ex., enfants), la tranche d'âge doit être établi.

4.2 Administration (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

Des renseignements au sujet des dilutions, des modes d'administration, des mesures de radioactivité, des voies d'administration de la forme posologique et des techniques particulières doivent également être inclus. La radioactivité de tous les produits radiopharmaceutiques et de toutes les doses destinés aux patients doit être mesurée; ainsi, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

On doit mesurer la dose destinée au patient à l'aide d'un système de calibrage approprié avant de la lui administrer.

Il est bien entendu que des situations pourraient se présenter, telles que le recours à des radio-isotopes émettant des rayons bêta mous, où il est impossible de mesurer la dose destinée au patient; dans de telles situations, l'énoncé apparaissant ci-dessus n'est évidemment pas requis.

4.3 Acquisition et interprétation d'image (nouvelle sous-section)

Cette sous-section doit indiquer les exigences précises à l'acquisition d'image et à l'interprétation, telles que celles qui s'appliquent au type de matériel, au calibrage, au délai de balayage ou de scintigraphie à la suite de l'injection, à l'emplacement des vues et à la fréquence des images.

4.4 Consignes pour la préparation et l'utilisation (nouvelle sous-section)

Cette sous-section doit contenir des consignes détaillées sur la préparation des produits radiopharmaceutiques à partir des trousse, ainsi que des consignes au sujet du processus d'éluion à partir des générateurs. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Les composants du flacon de réactif sont stériles et apyrogènes. Il est primordial de suivre les directives à la lettre et de se conformer à des mesures d'asepsie rigoureuses.

Faites appel à une technique aseptique et portez des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation.

Effectuez tous les transferts de solutions radioactives à l'aide d'une seringue adéquatement blindée et assurez un blindage adéquat autour du flacon au cours de la durée de vie utile du produit radioactif.

4.5 Directives pour le contrôle de la qualité (nouvelle sous-section)

Cette sous-section doit contenir les renseignements requis pour le contrôle de la qualité du produit radiopharmaceutique. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

L'aspect, le pH et la pureté radiochimique du produit radiopharmaceutique doivent être déterminés avant que ce dernier ne soit administré au patient.

Les spécifications du fabricant en ce qui concerne l'aspect, le pH, la pureté radiochimique, l'impureté chimique/radiochimique, la radioactivité totale, l'activité massique, la concentration radioactive, l'osmolalité et la dimension des particules doivent, le cas échéant, être indiquées dans cette sous-section. Les méthodologies suggérées doivent être mentionnées en vue d'assurer la fiabilité des résultats du contrôle de la qualité.

5 Dosimétrie des rayonnements (nouvelle section)

Cette section doit contenir les estimations établies en ce qui concerne les doses de rayonnement absorbées par les organes et les tissus d'un humain adulte moyen à la suite de l'administration de la quantité (activité) recommandée d'un produit radiopharmaceutique. La voie d'administration

doit être précisée, et les données doivent être présentées sous forme de tableau. Tous les organes cibles et à risque doivent être mentionnés. Les estimations quant à la dose de rayonnement absorbée doivent être exprimées en mGy/MBq (rad/mCi) par activité unitaire injectée et/ou par dose maximale recommandée. Le mode de calcul (y compris les paramètres et les modèles) doit être déterminé. Les estimations de dose en ce qui concerne tout radiocontaminant doivent être fournies sous la forme d'une dose distincte ou exprimées sous forme de pourcentage des estimations de la dose totale. L'équivalent de dose efficace et/ou la dose efficace exprimés en mSv/MBq (rem/mCi) doivent être inclus dans le tableau des estimations de dose.

Dose finale estimée (le modèle et la méthode de calcul doivent être indiqués).

Présentation : Tableau (se reporter au modèle).

6 Description (nouvelle section)

Cette section doit comprendre une brève description des caractéristiques physiques et de l'irradiation externe du radio-isotope déjà présent dans le produit final ou devant être utilisé dans le processus de reconstitution. Dans le cas des générateurs, l'élément mère radioactif et l'élément de filiation doivent tous deux faire l'objet d'une description. D'autres renseignements plus détaillés (p. ex., pH, dimension particulaire) doivent être inclus dans la section « Renseignements pharmaceutiques ».

6.1 Caractéristiques physiques

Cette sous-section doit comprendre la période physique, les principales données sur l'émission de radiation et les données sur la désintégration physique (sous forme de tableau). Dans le cas des générateurs, les caractéristiques physiques doivent être fournies tant pour l'élément mère radioactif que pour l'élément de filiation.

6.2 Irradiation externe

Cette sous-section doit comprendre la constante spécifique du rayon gamma en ce qui concerne le radio-isotope, ainsi que l'atténuation de la radiation par un écran de plomb (sous forme de tableau). Dans le cas des générateurs, les données sur la désintégration physique doivent être fournies tant pour l'élément mère radioactif que pour l'élément de filiation.

7 Mises en garde et précautions (renseignements supplémentaires suivants requis)

7.1 Généralités

Pour tous les produits radiopharmaceutiques, un énoncé sur les restrictions particulières en ce qui concerne l'utilisation doit être fourni pour compléter les renseignements que contient l'encadré

« Mises en garde ». Les énoncés suivants ou des énoncés semblables doivent être inclus pour tous les produits radiopharmaceutiques :

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de produits radiopharmaceutiques. La gestion appropriée de la thérapie et des complications n'est possible que lorsque des installations adéquates de diagnostic et de traitement sont rapidement utilisables.

Le produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans un environnement clinique autorisé. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son traitement sont soumis aux règlements et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels locaux compétents.

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, la prudence s'impose afin que le patient ne soit exposé qu'à l'irradiation nécessaire pour évaluer son état, ce qui permet également de protéger le personnel œuvrant dans ce domaine.

Les restrictions quant à l'utilisation des trousse radiopharmaceutiques doivent être indiquées. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Les substances contenues dans cette trousse servent à la préparation de <produit> et ne doivent pas être directement administrées au patient.

Les substances contenues dans la trousse ne sont pas radioactives. Cependant, dès l'adjonction du radionucléide (p. ex., ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{90}Y), il faut isoler convenablement la préparation finale afin de réduire au minimum la radioexposition à laquelle sont soumis le personnel œuvrant dans le domaine et les patients.

Dans le cas des trousse utilisées pour la préparation du ^{99m}Tc , l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Les réactions déclenchées par le marquage du ^{99m}Tc dépendent de la façon dont on conserve l'étain (ion stanneux) à l'état réduit. Il ne faut donc pas utiliser du pertechnétate de sodium ^{99m}Tc qui renferme des oxydants.

7.2 Contamination (nouvelle section)

Cette sous-section doit comprendre des renseignements pratiques destinés au patient et visant à réduire au minimum la contamination potentielle à la suite de l'administration du produit. Ces renseignements doivent également apparaître à la Partie III - Renseignements pour le patient sur le médicament. Les renseignements suivants doivent être communiqués au patient, le cas échéant :

Les mesures suivantes doivent être appliquées jusqu'à 12 heures après l'administration du produit radiopharmaceutique : Le patient doit tirer la chasse d'eau plusieurs fois après avoir utilisé les toilettes. Lorsque du sang ou de l'urine se répand accidentellement sur des vêtements, ceux-ci doivent être lavés séparément ou être entreposés de 1 à 2 semaines afin de tenir compte de la désintégration radioactive.

Des précautions particulières, telles que le cathétérisme vésical, doivent être prises à la suite de l'administration du produit à des patients incontinents afin de réduire les risques de contamination radioactive des vêtements, de la literie et de l'environnement du patient.

7.3 Femmes enceintes (renseignements supplémentaires suivants requis)

L'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit être inclus pour tous les produits radiopharmaceutiques :

Chez la femme en âge de procréer, il est préférable de faire passer la scintigraphie dans les 10 jours après le début des menstruations, ou après avoir vérifié que la femme n'est pas enceinte, surtout quand cet examen peut être différé. Il convient d'évaluer le bienfait associé à l'utilisation d'un produit radiopharmaceutique de diagnostic par rapport au risque possible pour un embryon ou un fœtus.

En l'absence d'études sur la reproduction chez l'animal et d'études bien contrôlées sur les risques pour le fœtus chez l'homme, des précautions appropriées doivent être incluses dans cette sous-section, à condition que les expériences de recherche et post-commercialisation n'aient pu prouver la présence de risques pour le fœtus. Par exemple, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable peut être utilisé :

Comme l'on n'a pas encore effectué d'études adéquates sur la reproduction chez l'animal afin de déterminer si le médicament nuisait à la fertilité tant du mâle que de la femelle, ou s'il provoquait des effets tératogènes ou d'autres effets indésirables chez le fœtus, on ne doit pas l'administrer aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.4 Allaitement (renseignements supplémentaires suivants requis)

À moins que des études n'aient démontré que le produit n'est pas excrété dans le lait maternel, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Lorsque l'évaluation des avantages et des risques justifie l'administration de ce produit à des femmes qui allaitent, l'allaitement au sein doit être remplacé par un allaitement artificiel.

8 Entreposage, stabilité et traitement (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, les renseignements suivants sont propres aux produits radiopharmaceutiques. Dans le cas des trousse, les conditions d'entreposage et les dates de péremption de la trousse et de la préparation reconstituée doivent être incluses. Les exigences liées à l'écran de plomb doivent également être incluses (p. ex., un produit doit être entreposé en position verticale dans un contenant à blindage en plomb, à température ambiante contrôlée).

L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Ne pas utiliser la trousse au-delà de la date de péremption apparaissant sur la boîte. À la suite de la préparation, le <produit> doit être entreposé à température ambiante jusqu'à l'administration, dans un délai de <x> heures avant le radiomarquage.

9 Instructions particulières de manipulation (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, les renseignements suivants sont propres aux produits radiopharmaceutiques. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, la prudence s'impose afin que le patient ne soit exposé qu'à l'irradiation nécessaire pour évaluer son état, ce qui permet également de protéger le personnel œuvrant dans ce domaine.

Des renseignements au sujet de la gestion des déversements ou de la contamination doivent être inclus ici.

PARTIE II RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

10 Caractéristiques du produit (*nouvelle section*)

Cette section doit fournir des renseignements détaillés au sujet des caractéristiques du produit qui complètent ceux mentionnés sous « Description » ou qui offrent une description plus approfondie des caractéristiques qui ont déjà été brièvement mentionnées sous « Description ».

11 Essais cliniques (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, les renseignements suivants sont propres aux produits radiopharmaceutiques. Les différences sont indiquées ci-dessous :

- ils peuvent être répartis en essais diagnostiques ou thérapeutiques;

- les tableaux doivent comprendre, entre autres, l'emplacement de l'imagerie, la position du patient, le nombre d'images, l'intervalle entre les images, le nombre d'images par vue, les caractéristiques du balayage;
- les détails propres au matériel utilisé au cours de l'essai doivent être indiqués;
- les caractéristiques du rendement positif et négatif;
- les autres caractéristiques propres au patient et à l'essai.

12 Toxicologie non clinique (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

S'ajoutant à l'information que contient le document de base, les énoncés suivants ou des énoncés semblables doivent être inclus, le cas échéant :

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène ou de déterminer si <Marque nominative> a des répercussions sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

Comme pour les autres produits radiopharmaceutiques qui sont soumis à une distribution intracellulaire, il peut y avoir une augmentation des risques d'accident chromosomique attribuables aux électrons Auger si ces derniers sont captés par le noyau.

13 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

Cette section remplace la section 5 du document principal. Tous les renseignements concernant l'élaboration d'une section sur les renseignements pour le patient sur le médicament pour un médicament radiopharmaceutique sont fournis ci-dessous.

13.1 Introduction

La section « Renseignements pour le patient sur le médicament » est une traduction en langage clair des renseignements que contiennent les Parties I et II de la monographie de produit. Le langage clair signifie l'utilisation des mots les plus simples et communs possible de façon à ce que les renseignements soient clairs, concis et faciles à comprendre pour le public cible.

Pour les besoins de la monographie de produit, le terme « patient » est défini comme le grand public. Il peut inclure une personne qui utilise le médicament, un fournisseur de soins ou quelqu'un qui veut tout simplement obtenir des renseignements à propos d'un médicament.

La Partie III doit être intégrée à la monographie de produit pour tous les médicaments qui doivent se conformer à cette ligne directrice. Cela s'applique à tous les médicaments sans égard

au lieu dans lequel ils sont administrés (p. ex., en milieu hospitalier seulement, en cas d'urgence), car ces renseignements sont destinés en fin de compte au grand public.

Le contenu de la présente section sera déterminé dans le cadre d'une consultation entre le promoteur et Santé Canada et est limité aux renseignements se trouvant dans les parties I et II.

S'il existe d'autres lignes directrices propres au médicament en question (p. ex., *Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction, novembre 2006*), la Partie III doit également en faire mention.

Lorsque les renseignements sont sensiblement différents en ce qui concerne les indications (p. ex., un diagnostic par opposition un traitement ou à une thérapie), les voies d'administration ou les formulations du produit en question, chacune de celles-ci doit faire l'objet de sa propre section « Renseignements pour le patient sur le médicament ».

13.2 Langage

Sachant que les présents renseignements visent différents publics, pour des raisons d'uniformité, la section « Renseignements pour le patient sur le médicament » doit être rédigée dans un niveau de langue convenant aux individus qui utiliseront ou s'administreront le médicament. Pour les médicaments que le patient ne s'administre pas activement (p. ex., anesthésiants inhalés ou autres médicaments administrés dans des conditions spéciales, comme les produits radiopharmaceutiques), le niveau de langue peut être adapté.

Au Canada, les capacités de lecture de textes médicaux varient grandement selon la région et la population. Pour cette raison, le niveau de langue doit convenir aux personnes ayant de faibles capacités de lecture. Il faut assumer que le lecteur n'a aucune connaissance du médicament ni de la façon de l'utiliser. Il faut opter pour des formulations très simples et très courtes.

Il revient au promoteur de s'assurer que toute traduction de la section « Renseignements pour le patient sur le médicament » reprend bien le sens de la version originale autorisée.

Pour la rédaction de la section « Renseignements pour le patient sur le médicament », les promoteurs sont fortement encouragés à utiliser les ressources appropriées en matière de rédaction claire et simple, y compris l'Association canadienne de santé publique et sa publication *De bons remèdes pour les aînés : Lignes directrices sur la rédaction des documents et la conception des emballages des médicaments de prescription*⁸. Les lignes directrices du présent document indiquent comment rédiger de l'information sur la santé en langage clair à l'intention des patients (tant pour les médicaments de prescription que pour les médicaments en vente libre)

⁸ Association canadienne de santé publique, 2002.

et comprennent un précis de terminologie en style clair et simple. Il serait également avantageux pour les promoteurs de vérifier les renseignements pour les patients sur les médicaments auprès d'utilisateurs.

13.3 Guide de style

Les présentes recommandations relatives au guide de style s'appliquent à la Partie III de la monographie de produit ainsi qu'à tout document ou dépliant d'information à l'intention du patient qui est produit avec l'emballage du médicament.

- La section « Renseignements pour le patient sur le médicament » ne doit pas être rédigée à la manière d'un texte promotionnel, ni dans le ton, ni dans le contenu. Le texte doit être conforme aux faits et éviter les généralisations vagues.
- La marque nominative doit être utilisée dans les titres et le texte.
- Mise en page : texte aligné à gauche.
- Marges :
 - (a) Monographie de produit, Partie III - 2.5 cm (1") supérieure, inférieure et latérales.
 - (b) Dépliant d'information pour les patients sur les médicaments - 0,75 cm (0,3") supérieure, inférieure et latérales.
- Police :
 - (a) Monographie de produit, Partie III : Caractères sans empattement (p. ex., Calibri 12 points, Arial 11 points).
 - (b) Dépliant d'information pour les patients sur les médicaments - Les polices sans empattement (comme Arial ou Calibri) sont recommandées (texte - 10 points; tableaux - 9 points). Il faut faire montre de souplesse si une police plus petite est nécessaire en raison de contraintes relatives à l'emballage ou à l'impression. Le but ultime est la lisibilité; les promoteurs doivent s'assurer que les Renseignements pour le patient sur le médicament, tels qu'ils apparaissent dans le dépliant, sont clairs et faciles à lire.

Une personne avec une vision normale ou portant des verres correcteurs qui rétablissent une vision normale devrait pouvoir lire les renseignements sans effort. La couleur, le contraste, la position et l'espacement des renseignements doivent être pris en considération pour se conformer à ces exigences.

- Titres et sous-titres : Les caractères gras doivent être utilisés. Il faut éviter l'italique et le soulignement. Éviter les titres entièrement en majuscules sauf indication contraire dans

cette ligne directrice (p. ex., LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT, RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT et MARQUE NOMINATIVE au début de la section « Renseignements pour le patient sur le médicament »).

- Les renseignements doivent être aussi brefs que le permettent les exigences des lignes directrices.

13.4 Lisibilité et facilité d'utilisation

Pour assurer la compréhension de la section « Renseignements pour le patient sur le médicament » :

- Il faut viser un niveau de lecture de la 6^e année au secondaire 2. Il est possible de consulter des tests et des ressources dans les bibliothèques et en ligne pour vérifier la lisibilité d'un texte, comme les outils de lisibilité de textes médicaux Flesch-Kincaid, Fry Graph Readability Formula et SMOG (Simple Measure of Gobbledygook).
- La section « Renseignements pour le patient sur le médicament » doit être simple, claire et facile à comprendre de manière à ce que les patients puissent trouver et comprendre l'information puis agir en conséquence. Il faut tenir compte des conseils suivants :
 - s'adresser directement au lecteur en utilisant vous ou nous;
 - élaborer des directives claires et positives (p. ex., **au lieu d'écrire** : Ne pas prendre ce médicament à jeun, **il faut plutôt écrire** : Prendre ce médicament avec de la nourriture);
 - rédiger les directives consécutivement (soit dans l'ordre dans lequel elles doivent être suivies);
 - utiliser les mots les plus courts et communs possible (p. ex., **Au lieu de dire** : vous pourriez avoir un œdème aux jambes, **dire** : vos jambes peuvent enfler);
 - éviter les acronymes, les abréviations, les termes étrangers et le langage technique. Si un terme technique doit être utilisé, il faut le définir en langage clair immédiatement après l'avoir utilisé;
 - utiliser la voie active (au lieu de la voix passive); S'assurer que le sujet est nommé et qu'il agit sur l'objet, et conserver le sujet près du verbe (p. ex., **au**

lieu de : Ce médicament doit être pris par votre enfant avant chaque repas, **il faut dire :** Votre enfant doit prendre ce médicament avant chaque repas);

- lorsqu'il est possible de le faire, utiliser des puces au lieu de phrases et de paragraphes; si l'utilisation de phrases est nécessaire, utiliser des phrases courtes contenant une seule idée chacune; couper les phrases longues et supprimer les mots inutiles;
- utiliser un minimum de ponctuation; si les phrases comportent beaucoup de virgules et de points-virgules, elles sont probablement trop longues;
- pour dresser de longues listes, utiliser une liste à puces (au lieu de paragraphes);
- pour ce qui est des nombres, les chiffres sont plus faciles à lire que les mots (p. ex., 53 et non cinquante-trois). Le cas échéant, ajouter les unités de mesure impériales équivalentes entre crochets après les unités de mesure métriques puisque bon nombre d'aînés et de personnes d'autres pays utilisent le système impérial.

13.5 Utilisation du modèle

13.5.1 Généralités

Un modèle de la section « Renseignements pour le patient sur le médicament » se trouve à l'annexe H (parmi les modèles de monographie de produit).

L'en-tête « LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT » doit être en majuscules et placé sur la première page de la monographie.

La marque nominative du médicament doit apparaître en majuscules au début du document, et le nom propre du médicament dans sa forme posologique définitive doit apparaître en minuscules juste au-dessous. Si le médicament n'a pas de nom propre, il faut utiliser le nom courant dans la forme posologique définitive. Il est possible d'ajouter, entre crochets, l'épellation en alphabet phonétique de la marque nominative ou du nom propre. Si une épellation phonétique de la marque nominative est incluse, elle doit être inscrite à la ligne qui précède la marque nominative. Si une épellation phonétique du nom propre est incluse, elle doit être inscrite à la ligne qui suit le nom propre/courant.

Quand il existe un énoncé encadré dans la Partie I ou II, peu importe la section où il se trouve, un énoncé encadré en langage clair doit apparaître dans la section correspondante de la Partie III.

13.5.2 Avertissement préliminaire

L'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit apparaître sur l'emballage de tous les médicaments :

Veillez lire attentivement avant de commencer à prendre <marque nominative> et chaque fois que vous renouvelez ce médicament. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur <marque nominative>.

13.5.3 Au sujet du médicament

En-tête : « Pourquoi <marque nominative> est-il utilisé? »

Fournir une liste à puces des indications à partir de la Partie I. Si le produit doit être utilisé en plus d'autres mesures (p. ex., diagnostic, traitement et thérapie), il faut le mentionner.

En-tête : « Comment <marque nominative> agit-il? »

À partir de la section « Mode d'action et pharmacologie clinique » de la Partie I et de la section « Essais cliniques » de la Partie II, fournir une ou deux phrases expliquant en langage clair le mode d'action du médicament et son fonctionnement prévu pour ce cas particulier. Par exemple, pour un diagnostic radiopharmaceutique, cela pourrait inclure l'indication des délais de scintigraphie approximatifs, les raisons pour lesquelles plusieurs séances de scintigraphie pourraient être nécessaires, etc. Pour un produit radiopharmaceutique thérapeutique, il peut être utile d'indiquer le comportement biologique du médicament, peut-être une affinité avec les tissus squelettiques, avec les résultats souhaités (comme la diminution de la douleur). Dans certains cas, il pourrait être utile de tenter de décrire le type de radiation et les caractéristiques liées au radio-isotope particulier du médicament. Si l'utilisation conjointe d'autres médicaments est nécessaire [p. ex., une solution saturée d'iodure de potassium (SSKI)], il faudrait l'indiquer ici.

Pour un médicament radiopharmaceutique, il est également important de signaler que le patient recevra une dose de rayonnement.

En-tête : « Quels sont les ingrédients de <marque nominative>? »

Nom propre; indiquer clairement le radio-isotope qui est une composante du médicament.

Établir la liste des ingrédients non médicinaux en utilisant la nomenclature propre, commune ou internationale et la placer en ordre alphabétique. La liste des ingrédients non médicinaux doit être séparée clairement des radio-isotopes et comporter un en-tête comme « ingrédients non médicinaux ».

En-tête : « Ne prenez pas <marque nominative> si : »

Pour chaque situation décrite à la section « Contre-indications » de la Partie I, joindre une liste à puces décrivant la situation correspondante, en langage clair, le cas échéant.

13.5.4 Mises en garde et précautions

Cette section doit comprendre les questions et les précautions importantes associées à l'utilisation du médicament. Le cas échéant, en utilisant un minimum de mots, expliquer l'importance d'une mise en garde ou précaution (pourquoi).

Encadré « Mises en garde et précautions importantes »

Lorsqu'il y a un encadré « Mises en garde et précautions importantes », il doit être placé après l'avertissement préliminaire. La Partie III doit contenir un encadré correspondant seulement si un encadré « Mises en garde et précautions importantes » se trouve à la Partie I.

Les renseignements contenus dans l'encadré doivent comprendre l'en-tête « **Mises en garde et précautions importantes** » et indiquer brièvement, à l'aide d'une liste à puces, les préoccupations graves ou importantes liées à l'utilisation de ce médicament. L'encadré doit contenir une version en langage clair des mêmes renseignements que ceux fournis dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » de la Partie I. L'adaptation de ces renseignements, le cas échéant, sera déterminée en consultation avec le promoteur et Santé Canada. Il est possible de joindre des renvois vers le contenu d'autres sections de la Partie III.

Une déclaration générale concernant la nature spécialisée des produits radiopharmaceutiques (p. ex., personnes autorisées, personnel désigné, réglementation et autorisation par des organisations officielles) doit également être incluse.

En-tête : « Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre <marque nominative>, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment : »

Inscrire chaque mise en garde ou précaution mentionnée à la Partie I dans une liste à puces, en langage clair.

En-tête : « Autres mises en garde à connaître :»

Cette section est ajoutée seulement si d'autres mises en garde et précautions générales dont la portée n'est pas grave doivent être énoncées, mais qu'elles ne cadrent pas avec les autres en-têtes.

13.5.5 Interactions

En-tête : « Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative. »

En-tête : « Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec <Marque nominative> : »

Fournir une liste à puces.

Cette section vise à vérifier que les patients connaissent les médicaments, aliments (p. ex., alcool) ou produits de santé naturels qui peuvent interagir avec ce médicament. Les interactions graves ou importantes doivent être mentionnées sous forme de liste à puces (p. ex., les interactions médicamenteuses qui apparaissent dans l'encadré « Interactions médicamenteuses graves » dans la Partie I). Si aucune interaction pertinente n'est connue, ajouter un énoncé pour le préciser.

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, si aucune interaction possible n'a été documentée, il est possible de l'indiquer par « Aucune interaction connue avec ce médicament n'a été documentée » ou un énoncé semblable.

13.5.6 Bonne utilisation

En-tête :« Comment prendre <marque nominative> »

Pour les produits radiopharmaceutiques, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être utilisé :

<Marque nominative> vous sera administré par un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de substances radiopharmaceutiques.

13.5.7 Effets indésirables

En-tête « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à <Marque nominative>? »

Cette section doit comprendre un bref résumé des effets secondaires spontanément résolutifs et de ceux qui sont graves ainsi que des mesures que doivent prendre les patients qui les présentent. Les renseignements à inclure seront déterminés dans le cadre d'une consultation entre le promoteur et Santé Canada.

L'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit être inclus au début de la section sur les effets secondaires :

En prenant <Marque nominative>, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Texte

Les effets secondaires spontanément résolutifs doivent être décrits sous forme d'exposé de faits. Les effets secondaires spontanément résolutifs sont considérés comme ceux qui ne nécessitent généralement pas de soins médicaux et qui disparaissent au fur et à mesure que le corps s'habitue au médicament. Lorsqu'il existe la possibilité que les effets ne soient pas bien compris par les consommateurs ou ne soient pas facilement prévisibles, un énoncé peut être ajouté afin d'expliquer pour le patient la marche à suivre. Les effets doivent être groupés selon la fréquence à l'aide de la terminologie offerte par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) (p. ex., courant, rare, etc.).

Tableau

Les effets secondaires graves doivent faire partie du tableau. Ils n'ont pas besoin d'être repris dans le texte puisque la répétition n'est habituellement pas souhaitable à la Partie III. Le fait que le patient puisse prendre ou non des mesures pour contrer un effet indésirable doit servir de critère afin de déterminer les effets secondaires que doit comprendre le tableau. Les patients comprennent le sens de l'expression « effets secondaires graves », et cette terminologie n'est pas conforme aux lignes directrices internationales ni aux définitions normalisées de « événements indésirables graves ». Les effets doivent être groupés selon la fréquence à l'aide de la terminologie du CIOMS. Dans chacun des groupes, les effets doivent apparaître en ordre alphabétique.

Le tableau doit toujours apparaître à la suite du texte.

En ce qui concerne les effets secondaires graves, des consignes visant la cessation de l'utilisation du produit (s'il est possible de le faire sans danger) doivent être fournies.

Il ne faut pas ajouter de notes de bas de page au tableau sur les effets secondaires graves.

L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit apparaître à la fin de la section sur les effets secondaires :

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Si le produit ne comporte aucun effet indésirable grave ou important, il faut indiquer à Santé Canada la raison de l'omission du tableau.

13.5.8 Déclaration des effets secondaires

Un encadré sur le déclaration des effets secondaires du médicament doit être inclus. Voir le modèle pour le libellé et le format.

13.5.9 Renseignements supplémentaires

En-tête : « Pour en savoir davantage au sujet de <marque nominative>, vous pouvez : »

En ce qui concerne les consignes générales sur les renseignements que contient la Partie III, l'endroit où trouver la monographie de produit intégrale et la façon de

communiquer avec le promoteur, il faut indiquer le site Web du fabricant et le numéro de téléphone sans frais. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

- *Communiquer avec votre professionnel de la santé.*
- *Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant : <www.siteweb.document>, ou en téléphonant le 1-800- <numéro de téléphone>.*

Une fois qu'il a été fabriqué, un produit emballé peut rester dans la chaîne de distribution pendant un certain temps, selon sa date limite d'utilisation et le renouvellement des stocks chez le détaillant. En conséquence, la date de révision indiquée à la Partie III de la monographie de produit ne reflète pas nécessairement la révision la plus récente de ces renseignements. Il n'y a aucune objection à ce que le fabricant y ajoute un énoncé dans le sens qui suit :

Même si les renseignements figurant dans ce document étaient à jour à la date de la dernière révision indiquée ci-dessous, il se peut que des renseignements plus récents puissent être obtenus auprès du fabricant.

Les seuls sites Web qui peuvent être indiqués sont ceux faisant référence à la monographie de produit et aux renseignements pour le patient sur le médicament. Les références et les sites Web qui contiennent des renseignements autres que ceux qui ont été autorisés par Santé Canada (soit des renseignements approuvés sur le médicament) ne sont pas acceptés.

13.5.10 Date

Chaque fois que des modifications sont apportées à la monographie de produit, la date de la révision doit être indiquée dans la Partie III à « Dernière révision ». Même si des modifications sont apportées uniquement à la Partie III de la monographie de produit, la date de révision de la page couverture doit être mise à jour.

Annexe D Rédaction d'une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe D

1 Introduction

Cette section a pour but d'aider le promoteur à élaborer une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe D et doit être utilisée conjointement avec la ligne directrice de base. Les produits visés à l'annexe D présentent certaines exigences particulières en matière de renseignements qui ne font pas partie de la ligne directrice visant la monographie de produit standard. Sauf en ce qui concerne les sections de la monographie de produit qui sont identifiées dans la présente section, la ligne directrice de base doit être utilisée au cours de la rédaction de la monographie d'un produit visé à l'annexe D.

Un modèle électronique (en format Microsoft Word[®]) à utiliser pour rédiger une monographie pour un produit visé à l'annexe D est disponible sur le site Web du ministère.

PARTIE I RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

2 Indications (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

Les renseignements sur les maladies ciblées par les indications dépassent la portée de cette monographie de produit. Toutefois, il est reconnu que dans le cas des vaccins, une brève description de la maladie peut s'avérer utile. Le cas échéant, cette description doit être conforme au Guide canadien d'immunisation (se reporter à <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php>).

3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes » (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base dans le cas des produits biologiques dont l'ingrédient actif est tiré du plasma, une indication au sujet des risques inhérents doit être mise en valeur dans l'encadré « Mises en garde et précautions » et faire l'objet d'un renvoi à des renseignements plus détaillés sous le sous-titre « Généralités ». L'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit aussi être inclus :

Le médecin doit discuter des risques et des avantages de ce produit avec le patient avant de le lui prescrire ou de le lui administrer (se reporter à « Mises en garde – Généralités »).

4 Posologie et administration

4.1 Posologie recommandée et modification posologique (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

Dans le cas des vaccins, cette sous-section doit comprendre des renseignements sur les doses des injections de rappel. La fréquence de ces dernières et l'intervalle entre chacune d'elles doivent faire l'objet d'une description.

5 Description (*nouvelle section*)

Cette section doit contenir une description générale de certaines des composantes de la méthode de fabrication et des renseignements détaillés sur la source biologique qui apparaît sous « Caractéristiques du produit ».

Pour les produits sanguins, le cas échéant, la description doit comprendre l'énoncé suivant ou un énoncé semblable :

Ce produit est préparé à partir de grandes quantités de plasma humain qui peuvent contenir les agents étiologiques de l'hépatite et d'autres maladies virales.

Un renvoi à la section « Mises en garde et précautions » doit être fourni.

6 Mises en garde et précautions

6.1 Sous-titres particuliers (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

Généralités : S'ajoutant à ce que contient le document de base dans le cas des produits tirés du plasma, les risques inhérents du produit doivent être expliqués. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux (comme des virus) qui peuvent engendrer la maladie. Les risques que ces produits transmettent un agent infectieux ont été atténués par la sélection des donneurs de plasma en fonction de leur exposition antérieure à certains virus, par l'exécution de tests visant à dépister la présence de certaines infections virales en cours et par l'inactivation et/ou le retrait de certains virus. (Ajouter les mesures de réduction du titre viral qui s'appliquent au produit.) Malgré ces mesures, les produits en question détiennent toujours le potentiel de transmettre la maladie. Il est de plus possible que certains agents infectieux inconnus soient présents dans ces produits. Les personnes qui reçoivent des injections de produits sanguins ou plasmatiques peuvent présenter, à terme, les signes et/ou les symptômes de certaines infections virales.

Réactions cutanées locales aux points de vaccination : Des renseignements sur les réactions cutanées locales aux points de vaccination doivent être fournis ici.

7 Effets indésirables (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, les renseignements sur les effets indésirables dans le cas des vaccins doivent être ventilés en fonction de l'âge du patient et doivent mentionner les expériences cliniques canadiennes pertinentes.

8 Mode d'action et pharmacologie clinique (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

Durée de l'effet (*nouvelle sous-section*)

Cette sous-section s'applique particulièrement aux vaccins et doit décrire la durée de l'effet de la dose recommandée (p. ex., durée des niveaux décelables d'anticorps et/ou du statut immunitaire conféré). Elle doit fournir des renseignements de soutien quant aux renseignements posologiques (comme les doses requises et la fréquence des injections de rappel) qui apparaissent sous « Posologie ».

PARTIE II RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

9 Renseignements pharmaceutiques

9.1 Substance pharmaceutique (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, cette sous-section doit comprendre des renseignements sur la norme pharmaceutique. Dans le cas des produits exprimés en unités internationales, la norme de référence doit être indiquée dans la mesure du possible (p. ex., norme internationale de l'Organisation mondiale de la Santé).

9.2 Caractéristiques du produit (*nouvelle sous-section*)

Cette sous-section doit fournir des renseignements qui décrivent la méthode de fabrication du produit. Les promoteurs ne sont pas tenus de fournir de renseignements exclusifs, mais ils doivent fournir suffisamment d'information aux professionnels de la santé pour leur permettre de comprendre la façon dont le produit est préparé.

9.3 Inactivation des virus (*nouvelle sous-section*)

Dans le cas des produits tirés du plasma, les traitements de réduction du titre viral doivent être détaillés. Des renseignements sur les critères de sélection des donneurs doivent être fournis.

10 Essais cliniques (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, les renseignements de cette section doivent comprendre, particulièrement dans le cas des vaccins, des renseignements sur l'efficacité par catégorie de personnes, en vue de tenir compte des différences d'immunogénicité (p. ex., selon les divers groupes d'âge).

11 Toxicologie non clinique (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, les renseignements de cette section doivent confirmer l'existence d'études à long terme visant à évaluer l'immunogénicité.

PARTIE III RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

12 Déclaration des effets secondaires (*renseignements supplémentaires suivants requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, les renseignements de cette section doivent comprendre, le cas échéant, un encadré sur la déclaration des événements associés au vaccin.