



Health
Canada

Santé
Canada

*Your health and
safety... our priority.*

*Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.*

Guide de classification des observations liées aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments en fonction du risque



GUI-0023

Le 28 février 2018

Canada 

Guide de classification des observations de bonnes pratiques de fabrication des médicaments en fonction du risque (GUI-0023)

Auteur : Santé Canada

Date d'émission : Le 28 février 2018

Date de mise en œuvre : Le 28 février 2018

Remplace : Classification des observations liées aux bonnes pratiques de fabrication en fonction du risque (GUI-0023), 11 septembre 2012

Avis de non-responsabilité

Le présent document ne constitue pas une partie de la *Loi sur les aliments et drogues* (la Loi) ou de ses règlements. En cas de contradiction ou d'incompatibilité entre la Loi ou les règlements et le présent document, la Loi ou les règlements auront préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées à la Loi, aux règlements et aux politiques administratives applicables.

This document is also available in English.

Table des matières

À propos du présent document.....	5
1. Objet.....	5
2. Portée.....	5
3. Présentation.....	6
Directives.....	8
4. Directives.....	8
1. Attribution du risque à une observation.....	8
2. Attribution d'une cote d'inspection.....	9
Annexes 11	
Annexe A – Exemples d'observations.....	11
Locaux.....	11
C.02.004.....	11
Équipement.....	13
C.02.005.....	13
Personnel.....	14
C.02.006.....	14
Hygiène.....	15
C.02.007 – C.02.008.....	15
Analyse des matières premières.....	16
C.02.009 – C.02.010.....	16
Contrôle de la fabrication.....	17
C.02.011 – C.02.012.....	17
Service du contrôle de la qualité.....	20
C.02.013 – C.02.015.....	20
Analyse du matériel d'emballage.....	23
C.02.016 – C.02.017.....	23
Analyse du produit fini.....	24
C.02.018 – C.02.019.....	24
Dossiers.....	25
C.02.020 – C.02.024.....	25
Échantillons.....	27
C.02.025 – C.02.026.....	27
Stabilité.....	27
C.02.027 – C.02.028.....	27

Produits stériles	28
C.02.029	28
Annexe B – Glossaire	32
Acronymes.....	32
PON Procédure opératoire normaliséeTermes	32
Termes.....	32
Annexe C – Références.....	34

À propos du présent document

1. Objet

Le présent document permet d'assurer une cohérence parmi les inspecteurs de Santé Canada au cours des inspections d'établissements pharmaceutiques lorsqu'ils :

- classent les observations de bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments en fonction du risque;
- attribuent une cote globale de conformité à la suite d'une inspection ou d'un examen sur dossier des preuves de conformité aux BPF.

Il informe également l'industrie des situations que Santé Canada juge inacceptables et qui peuvent donner lieu à l'attribution d'une cote de non-conformité (NC) ou des activités de vérifications de conformité et d'application de la loi.

2. Portée

Les présentes lignes directrices s'appliquent à tout médicament régi par le titre 2 de la partie C des [Règlements sur les aliments et les drogues](#), notamment les produits :

- pharmaceutiques
- radiopharmaceutiques
- biologiques
- ingrédients pharmaceutiques actifs
- vétérinaires

Les présentes lignes directrices se fondent sur les éditions actuelles des [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#) et des [Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) des ingrédients pharmaceutiques actifs \(IPA\) - \(GUI-0104\)](#).

Le document du Schéma de Coopération dans le domaine de l'Inspection Pharmaceutique (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [PIC/s]), "PIC/S Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP environments" donne un aperçu des considérations propres à l'intégrité des données et peut être consulté pour obtenir d'autres conseils.

3. Présentation

Au cours de l'inspection d'un établissement pharmaceutique, l'inspecteur note les écarts par rapport aux [Règlements sur les aliments et les drogues](#) et aux [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#) ou aux [Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) des ingrédients pharmaceutiques actifs \(IPA\) - \(GUI-0104\)](#) et les inscrit comme observations dans l'avis de fin d'inspection remis à l'établissement.



Les inspecteurs de Santé Canada se servent également du présent guide pour évaluer les observations ou d'autres informations notées par des partenaires internationaux en matière de réglementation lorsqu'ils effectuent un examen sur dossier des preuves de conformité aux BPF des établissements à l'étranger. Pour de plus amples informations sur les preuves de conformité aux BPF des établissements à l'étranger, veuillez-vous référer au [Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(GUI-0080\)](#)

L'inspecteur attribue à chaque observation une classification de risque, soit 1 (critique), 2 (majeure) et 3 (autre).

- **Observation critique (risque 1)** – Observation décrivant une situation susceptible d'entraîner un produit pouvant poser un risque immédiat ou latent pour la santé ou une situation relative à une fraude, à une déclaration trompeuse ou à une falsification de processus, de produits ou de données.
- **Observation majeure (risque 2)** – Observation décrivant une situation qui peut donner lieu à la production d'un médicament qui n'est pas toujours conforme à l'autorisation de mise en marché. Certaines observations de risque 2 peuvent être reclassées en observation de risque 1, par exemple lorsque le problème identifié n'est pas restreint à une zone ou un système. Elles sont identifiées par une flèche (↑) dans l'[annexe A](#).
- **Autre observation (risque 3)** – Observation décrivant une situation qui n'est ni critique ni majeure, mais qui s'écarte des BPF. Toute observation de risque 3 peut être reclassée en observation de risque 2.



Vous trouverez à l'[annexe A](#) une liste des exemples d'observations que Santé Canada juge critiques (risque 1), majeures (risque 2) et autres (risque 3). Veuillez noter que cette liste n'est pas exhaustive et que d'autres observations peuvent y être ajoutées si nécessaire.

Toutes les observations relevées dans le rapport d'inspection requièrent des mesures correctives, quelle que soit la cote d'inspection attribuée. Les observations qui nécessitent l'implémentation de mesures correctives immédiates ou accélérées seront identifiées pour la partie réglementée.

En considérant la nature et l'importance des déviations, l'inspecteur pose un jugement qui repose sur ces observations et formule une recommandation de cote d'inspection globale pour l'établissement.

Les cotes d'inspection possibles sont :

- **C (conforme)** – Au moment de l'inspection, la partie réglementée a démontré que les activités qu'elle mène sont conformes à la [Loi sur les aliments et drogues](#) et au règlement connexe. Une cote « C » ne signifie pas qu'aucune observation ou mesure corrective n'est requise.
- **NC (non conforme)** – Au moment de l'inspection, la partie réglementée n'a pas démontré que les activités qu'elle mène sont conformes à la *Loi sur les aliments et drogues* et au règlement connexe.

Une cote NC peut entraîner des mesures de conformité et d'application, tels que :

- la mise en œuvre accélérée des mesures correctives,
- l'ajout de conditions à la licence de l'établissement,
- la proposition de suspension de la licence d'établissement de produits pharmaceutiques, et/ou
- la suspension de cette licence.

Lorsque jugé nécessaire, la suspension immédiate d'une licence d'établissement peut être initiée afin prévenir les risques à la santé des consommateurs.

Quel que soit la cote d'inspection (conforme ou non-conforme), la licence de l'établissement peut être assujettie à des conditions afin de protéger la santé et la sécurité des Canadiens et Canadiennes.



Les inspecteurs jugent le niveau de risque lorsqu'ils évaluent la conformité d'un établissement aux BPF. Ils tiennent compte, entre autres, de la nature et de l'importance du ou des écarts en fonction du type des produits manipulés et les activités menées. Toutefois, dans la majorité des cas où il y a fraude, déclaration trompeuse ou falsification de processus, de produits ou de données, une cote NC sera généralement attribuée, quelle que soit les activités menées ou la catégorie des produits en cause.

Le tableau qui suit montre les deux types d'icônes que l'on retrouve dans le présent document et leur signification.



Important : mises en garde ou renseignements importants à savoir.



Information : renseignements supplémentaires tels que des citations ou des références juridiques.

Directives

4. Directives

1. Attribution du risque à une observation

Bien qu'il soit impossible de prévoir toutes les situations qui peuvent engendrer un risque, les inspecteurs prendront généralement en compte les éléments suivants lors de l'attribution risque :

- Le risque est attribué selon la nature du produit et de l'écart, ainsi que le nombre d'occurrences.
- Lorsque les inspecteurs attribuent à une observation une classification de risque 1 ou qu'ils reclassent une observation de risque 2 en observation de risque 1 (observation de

risque 2 accompagnée d'une flèche), ils porteront la situation à l'attention des responsables de l'entreprise et leur demanderont de prendre des mesures correctives immédiates.



La non-application par une entreprise des principes du système de bonne qualité pharmaceutique, notamment les principes de gestion des risques liés à la qualité, sera prise en considération lors de l'attribution du risque à une observation.

2. Attribution d'une cote d'inspection

La note globale d'inspection est attribuée en fonction du risque que présente la situation en prenant en considération la nature et l'ampleur des écarts observés dans la catégorie de produits évalués.

En général, la cote C est attribuée :

- dans des situations où peu d'observations de risque 2, portant sur des problèmes isolés, ont été notées;
- dans toutes les situations où seulement des observations de risque 3 ont été notées.

En général, une cote NC est attribuée dans les situations suivantes :

- Lorsqu'une observation de risque 1 est notée au cours de l'inspection.
- Lorsque de nombreuses observations de risque 2 sont notées au cours de l'inspection, ce qui indique que l'entreprise ne contrôle pas suffisamment ses procédés et ses opérations.
- Lorsque des observations de risque 2 identifiant des problèmes systémiques globaux sont notés
- Lorsque plusieurs observations de risque 2 et de risque 3 notées au cours d'inspections antérieures se répètent, indiquant que l'entreprise n'a pas :
 - mis en œuvre les mesures correctives soumises à la suite de l'inspection précédente; ou
 - mis en place des mesures de prévention adéquates dans un délai convenable afin d'éviter la répétition de tels écarts.



D'autres mesures coercitives pourront être prises pour atténuer les risques potentiels, et corriger les non-conformités lorsque, de l'avis de l'inspecteur et la nature des écarts observés, les produits finis présentent un risque important pour la santé.

Lorsque l'inspecteur envisage d'attribuer une cote NC Santé Canada procédera à l'examen de l'avis de fin d'inspection non coté afin d'assurer la qualité et l'uniformité du rapport avant qu'il soit remis à l'établissement. Les modes de règlement des différends sont indiqués dans la lettre accompagnant l'avis non coté et l'avis de fin d'inspection (ou dans la lettre confirmant une cote NC lors d'évaluations par examen sur dossier de sites à l'étranger) advenant le cas où l'entreprise souhaiterait contester les résultats du rapport d'inspection ou la cote finale.

Si d'autres mesures coercitives sont envisagées (comme la suspension de la licence), la compagnie pourrait être accordée l'opportunité de se faire entendre en suivant le processus décrit dans la lettre communiquant la décision.

Annexes

Annexe A – Exemples d’observations

Voici des exemples d’observations que l’inspecteur peut noter au cours d’une inspection. Il ne s’agit pas d’une liste exhaustive et les inspecteurs peuvent noter d’autres observations, le cas échéant.

Locaux

C.02.004

Observations de risque 1 (critiques)

- Il n’y avait pas de système de filtration de l’air pour éliminer les aérocontaminants pouvant être émis durant la fabrication ou l’emballage.
- L’inspecteur a noté un mauvais fonctionnement de l’ensemble du ou des systèmes de ventilation et des signes de contamination croisée généralisée.
- La séparation entre les aires réservées à la fabrication ou à l’analyse des produits à risque plus élevé et les autres aires de fabrication était inadéquate.

Observations de risque 2 (majeures)

- L’entretien et la vérification périodique (p. ex. le remplacement du filtre à air et la vérification des différences de pression) n’avaient pas été effectués. (↑)
- Les systèmes de chauffage, de ventilation, d’air conditionné (CVAC) ou d’eau purifiée n’étaient pas qualifiés. (↑)
- Le fini poreux non scellé dans les aires de fabrication présentait des signes de contamination (p. ex. moisissure, oïdium ou poudre provenant de productions antérieures). (↑)
- L’espace de fabrication était insuffisant donnant lieu à des possibilités d’erreur. (↑)
- Les zones de quarantaine physique ou électrique n’étaient pas adéquatement contrôlées, identifiées, bien délimitées et/ou respectées lorsqu’utilisées. (↑)

- Un mauvais fonctionnement du système de ventilation pouvait entraîner une contamination croisée occasionnelle ou localisée.
- Les systèmes accessoires (p. ex. système de vapeur, d'air, d'azote, dépoussiéreur, etc.) n'étaient pas qualifiés.
- La température et l'humidité n'étaient pas contrôlées ou surveillées lorsque nécessaire (p. ex. les produits n'étaient pas entreposés conformément aux exigences de l'étiquette).
- L'inspecteur a observé des perforations, des fissures, de la peinture écaillée ou d'autres dommages sur les murs ou les plafonds situés à proximité immédiate ou au-dessus :
 - des aires de fabrication où les produits étaient exposés; ou
 - de l'équipement en contact avec produits.
- La disposition des tuyaux, des appareils d'éclairage ou des conduits placés directement au-dessus des produits ou de l'équipement de fabrication créait des surfaces impossibles à nettoyer.
- Le fini des surfaces comme les planchers, les murs et les plafonds ne permettait pas un nettoyage efficace.
- Du personnel non autorisé avait accès à des zones de quarantaines physique et électroniques.
- Aucune aire séparée n'était prévue pour l'échantillonnage des matières premières.
- Les précautions suffisantes n'avaient pas été prises pour prévenir la contamination ou la contamination croisée pendant l'échantillonnage des matières premières.

Observations de risque 3 (autres)

- Les portes des aires de fabrication et d'emballage donnant directement accès à l'extérieur étaient utilisées par le personnel.
- Les égouts de sol n'étaient pas grillagés ou munis de siphons.
- Les sorties d'écoulement des liquides et des gaz n'étaient pas identifiées.
- Les installations de canalisation permanentes dans les aires de productions n'étaient pas correctement identifiées.
- L'inspecteur a noté des dommages sur des surfaces qui n'étaient pas directement adjacentes ou au-dessus des produits exposés.
- Des activités non liées à la production étaient exécutées dans les aires de production.

- L'aire de repos, les installations sanitaires, les toilettes ou le vestiaire n'étaient pas adéquats.

Équipement

C.02.005

Observations de risque 1 (critiques)

- L'équipement utilisé pour les procédés de fabrication complexe de produits critiques n'était pas qualifié et il y avait présence de signes de mauvais fonctionnement ou d'un contrôle inapproprié.

Observations de risque 2 (majeures)

- L'équipement ne fonctionnait pas dans les limites de ses spécifications. (↑)
- L'équipement servant à des opérations critiques de fabrication, d'emballage-étiquetage et d'analyse, y compris les systèmes informatiques, n'était pas qualifié. (↑)
- L'équipement remisé n'était pas protégé contre la contamination. (↑)
- L'équipement de production inapproprié comportait des surfaces poreuses ou non nettoyables ou faites de matériaux qui libèrent des particules. (↑)
- Il y avait présence de signes de contamination des produits par des matières étrangères, comme de la graisse, de l'huile, de la rouille et des particules, provenant de l'équipement. (↑)
- Les précautions prises relativement aux appareils, comme les fours ou les autoclaves, qui contenaient plus d'un produit n'étaient pas suffisantes, ce qui pouvait causer une contamination croisée ou des erreurs. (↑)
- Dans le cadre des opérations effectuées dans une aire commune, l'emplacement de l'équipement ne prévenait pas la contamination croisée ou les possibilités d'erreurs. (↑)
- Le système de production d'eau purifiée n'était pas entretenu ou utilisé de manière à fournir une eau de qualité adéquate. (↑)
- L'inspecteur a observé que des joints d'étanchéité fuyaient, ce qui pouvait avoir un impact sur la qualité du produit. (↑)
- Les réservoirs pour la fabrication de liquides et de pommades n'étaient pas munis de colliers de fixation sanitaires.

- Les réservoirs, les trémies ou des équipements de fabrication similaires n'étaient pas munis de couvercle.
- Il n'existait pas de programme d'étalonnage pour les appareils automatiques, mécaniques, électroniques ou de mesure, ou aucun registre d'étalonnage n'était tenu.
- Il n'existait pas de programme d'entretien préventif de l'équipement majeur et/ou aucun registre d'entretien n'était maintenu.
- L'établissement ne tenait aucun registre relativement à l'utilisation de l'équipement.
- Aucun équipement de détection de métal n'était utilisé lorsqu'il existait des risques de contamination par des métaux.

Observations de risque 3 (autres)

- La distance entre les équipements et les murs était insuffisante pour permettre le nettoyage.
- La base des équipements fixes n'était pas scellée adéquatement aux points de contact avec le plancher.
- Des moyens ou dispositifs temporaires avaient été utilisés pour réparer l'équipement.
- L'équipement défectueux ou inutilisé n'avait pas été déplacé ou n'était pas convenablement identifié.
- L'équipement secondaire utilisé pour les produits non critiques n'était pas qualifié.

Personnel

C.02.006

Observations de risque 1 (critiques)

- La personne responsable du contrôle de la qualité ou de la production pour la fabrication de produits critiques ou à risque élevé ne détenait pas de diplôme universitaire dans une discipline connexe au travail effectué et ne possédait pas suffisamment d'expérience pratique dans son secteur de responsabilité.

Observations de risque 2 (majeures)

- La personne responsable du contrôle de la qualité ou de la production chez un fabricant, un emballer/étiqueteur, un importateur, un distributeur ou un

laboratoire d'analyse ne détient pas de diplôme universitaire dans une discipline connexe au travail effectué.

- La personne responsable du contrôle de la qualité ou de la production chez un fabricant, un emballeur/étiqueteur, un importateur, un distributeur ou un laboratoire d'analyse ne possédait pas suffisamment d'expérience pratique dans son secteur de responsabilité.
- La personne responsable du contrôle de la qualité chez un grossiste ou un étiqueteur secondaire ne possédait pas de formation théorique ou d'expérience pratique suffisante.
- Les responsabilités relatives au contrôle de la qualité ou à la production étaient déléguées à du personnel non qualifié.
- Le nombre de personnel chargé du contrôle de la qualité ou aux opérations de production était insuffisant, augmentant ainsi la probabilité d'erreurs.
- Le personnel affecté au contrôle de la qualité ou à la production ne possédait pas de formation adéquate, ce qui pouvait occasionner des écarts relativement aux bonnes pratiques de fabrication.

Observations de risque 3 (autres)

- Les dossiers de formation étaient inadéquats.
- Le programme de formation écrit était insuffisant.

Hygiène

C.02.007 – C.02.008

Observations de risque 1 (critiques)

- La présence de signes d'accumulation importante de résidus et de matières étrangères indiquait un nettoyage inadéquat.
- Il y avait présence de signes d'infestation grave.

Observations de risque 2 (majeures)

- Les procédures de nettoyage de l'équipement de production n'étaient pas validées (y compris les méthodes d'analyse). (↑)

- Les locaux étaient dans un état de propreté acceptable, mais il n’existait pas de programme d’hygiène écrit.
- Il n’y avait pas de procédure opératoire normalisée pour le contrôle microbien ou environnemental.
- Aucune limite d’intervention n’était établie dans les aires de fabrication de produits non stériles vulnérables.
- L’établissement ne tenait pas de registre de mesures sanitaires.
- Les procédures de nettoyage de l’équipement de production étaient inadéquates.
- Les exigences écrites relatives à la santé ou le programme d’hygiène étaient inadéquats.
- Le programme d’hygiène ou les exigences écrites relatives à la santé n’étaient pas convenablement mis en œuvre ou suivis.

Observations de risque 3 (autres)

- La procédure écrite à suivre en matière d’hygiène était incomplète.
- Le programme d’hygiène écrit n’était pas complètement mis en œuvre.

Analyse des matières premières

C.02.009 – C.02.010

Observations de risque 1 (critiques)

- Il y avait présence de signes de falsification ou de présentation trompeuse des résultats d’analyse.
- Le fournisseur ou le fabricant n’avait pas fourni de preuve de certificat d’analyse et le fabricant canadien n’avait pas effectué d’analyses.

Observations de risque 2 (majeures)

- Il n’y avait pas de méthode d’échantillonnage ou elle était inadéquate ou scientifiquement non justifiée.
- Un programme réduit d’analyse était en place alors que les vendeurs ou les fournisseurs n’avaient pas de certification adéquate.
- La qualité de l’eau utilisée dans la préparation était inacceptable.

- Une analyse insuffisante des matières premières était effectuée.
- L'analyse des solvants récupérés était inadéquate.
- Les spécifications étaient incomplètes.
- Les spécifications n'étaient pas approuvées par le service du contrôle de la qualité.
- Les méthodes d'analyse n'étaient pas validées et/ou la pertinence des méthodes sous les conditions d'utilisation actuelles n'a pas été vérifiée.
- Des matières premières étaient utilisées après la date de réanalyse sans avoir été réanalysées de manière appropriée.
- Des matières premières étaient utilisées après la date d'expiration.
- Plusieurs lots d'une même matière première reçus en même temps n'avaient pas été échantillonnés, analysés et libérés séparément.
- Il n'existait pas de procédure écrite relativement aux conditions de transport et d'entreposage.
- L'établissement ne tenait pas de registre de transport et d'entreposage.
- Les fournisseurs avaient été certifiés sans posséder les documents appropriés.

Observations de risque 3 (autres)

- Des lots identifiés aux fins d'analyses de vérification étaient utilisés dans la production sans l'autorisation du service du contrôle de la qualité.
- La validation des méthodes d'analyse était incomplète.

Contrôle de la fabrication

C.02.011 – C.02.012

Observations de risque 1 (critiques)

- Il n'y avait pas de formule type écrite.
- La formule type ou la fiche de fabrication d'un lot révélait des écarts importants par rapport à la formule ou au processus indiqués dans l'autorisation de mise sur le marché, ou contenait d'importantes erreurs de calcul.
- Il y avait présence de signes de falsification ou de présentation trompeuse des fiches de fabrication ou de conditionnement.

Observations de risque 2 (majeures)

- Il n'y avait pas d'études ou de rapports de validation relativement aux processus de fabrication critiques ou ces derniers étaient incomplets ou n'avaient pas été correctement évalués ou approuvés. (↑)
- La validation de la procédure de conversion était inadéquate. (↑)
- Des changements importants non approuvés ou non documentés avaient été apportés par rapport aux documents types de production. (↑)
- Les étiquettes n'étaient pas convenablement contrôlées. (↑)
- Le personnel de la production avait utilisé les médicaments en vrac et semi-finis, les matières premières ou le matériel d'emballage sans l'autorisation du service du contrôle de la qualité. (↑)
- Les opérations de fabrication, d'emballage/étiquetage et d'analyse étaient effectuées à un site canadien qui ne détenait pas de licence d'établissement. (↑)
- Il n'existait pas de preuve démontrant la conformité avec les bonnes pratiques de fabrication d'un établissement à l'étranger ou cette dernière était inadéquate. (↑)
- Les établissements à l'étranger qui doivent apparaître sur la licence d'établissement n'étaient pas adéquatement listés sur la licence d'établissement. (↑)
- Les formules types n'avaient pas été préparées ou vérifiées par du personnel qualifié.
- Des écarts, par rapport aux directives de fabrication, survenus au cours de la production n'étaient pas documentés et approuvés par le service du contrôle de la qualité.
- Les écarts dans les rendements ou les bilans comparatifs après la production n'avaient pas fait l'objet d'enquête.
- Le vide de chaîne entre les productions de produits différents ne faisait l'objet d'aucune procédure opératoire normalisée et n'était pas documenté.
- Aucune vérification régulière des instruments de mesure n'était effectuée ou cette dernière n'était pas consignée dans des registres.
- Les substances semi-finies en cours de fabrication et les salles de production étaient inadéquatement identifiées donnant lieu à de fortes probabilités d'erreurs.
- Étiquetage ou entreposage des substances ou des produits rejetés étaient inadéquats, ce qui pouvait donner lieu à des erreurs.
- Les médicaments en vrac et semi-finis, les matières premières ou le matériel d'emballage n'avaient pas été mis en quarantaine lors de la réception jusqu'à leur libération par le service du contrôle de la qualité.

- Les médicaments en vrac ou semi-finis, les matières premières ou le matériel d'emballage étaient inadéquatement ou inexactement étiquetés.
- La distribution des matières premières n'était pas effectuée par du personnel qualifié ou conformément à une procédure écrite.
- La formule type était incomplète ou comportait des erreurs relativement aux opérations de traitement.
- Les modifications de taille de lots n'avaient pas été préparées ou vérifiées par du personnel qualifié.
- Les documents de fabrication ou d'emballage des lots comportaient des informations incomplètes ou inexactes.
- Les combinaisons de lots documentées ont été effectuées sans l'approbation du service du contrôle de la qualité ou n'étaient pas régies par une procédure opérationnelle normalisée.
- Il n'y avait pas de procédure écrite pour les opérations d'emballage.
- Des produits qui avaient subi un traitement inhabituel durant l'emballage n'avaient pas fait l'objet d'une enquête par du personnel qualifié.
- Le contrôle du matériel d'emballage imprimé codé et non codé (y compris durant l'entreposage, la distribution, l'impression ou l'élimination) était inadéquat.
- La manutention du matériel d'emballage périmé ou hors d'usage était inadéquate.
- Il n'existait pas de programme d'auto-inspection ou ce dernier était inadéquat.
- Le programme d'auto-inspection ne satisfaisait pas aux exigences de toutes les sections applicables des bonnes pratiques de fabrication.
- Les registres d'auto-inspection étaient incomplets ou inexistant.
- Il n'y avait pas d'entente entre le fournisseur, l'importateur et le distributeur relativement aux opérations de fabrication, d'emballage et d'étiquetage.
- L'intégrité de la chaîne d'approvisionnement était compromise (p. ex. une connaissance insuffisante de la chaîne d'approvisionnement, l'établissement n'avait pas acheté d'un fournisseur autorisé lorsque requis, etc.).
- Il n'existait pas de procédure de retrait du marché.
- Les pratiques de distribution ne permettraient pas d'effectuer un retrait du marché adéquat.
- Le registre de distribution n'était pas disponible ou tenu.

- Les pratiques de mise en quarantaine et d'élimination inadéquates étaient susceptibles de permettre la remise en vente d'unités retirées du marché ou rejetées.

Observations de risque 3 (autres)

- Les procédures opératoires normalisées relatives à la manutention des matières et des produits étaient incomplètes.
- L'accès aux aires de production n'était pas restreint au personnel autorisé.
- La vérification effectuée lors de la réception du matériel était inadéquate.
- Les procédures écrites relatives aux opérations d'emballage étaient incomplètes.
- La procédure de retrait du marché de l'établissement était incomplète.
- Il n'y avait pas d'entente définie entre le grossiste et l'importateur ou le distributeur relativement au retrait du marché d'un médicament dans les situations où l'importateur ou le distributeur assume les responsabilités de retrait du marché du grossiste.
- L'examen annuel de la qualité des produits était incomplet ou inexact.

Service du contrôle de la qualité

C.02.013 – C.02.015

Observations de risque 1 (critiques)

- Aucune personne n'était responsable du contrôle de la qualité dans les locaux canadiens.
- Le service du contrôle de la qualité n'était pas une unité distincte disposant d'un réel pouvoir de décision.
- Le service de production ou la direction avait annulé des décisions prises par le service du contrôle de la qualité.
- Les échantillons et les résultats d'analyse ou les données brutes étaient faussés ou forgés.
- Des dossiers, des données brutes ou des résultats effacés ou détruits étaient utilisés pour étayer la libération des produits.

Observations de risque 2 (majeures)

- Le personnel du service du contrôle de la qualité ne disposait pas d'un accès adéquat aux aires de production pour effectuer l'échantillonnage ou enquêter. (↑)
- Les produits étaient libérés pour la vente sans l'autorisation du service du contrôle de la qualité. (↑)
- Les produits étaient libérés pour la vente par le service du contrôle de la qualité sans vérification adéquate des documents de fabrication et d'emballage ou sans vérifier si les produits satisfaisaient aux exigences applicables. (↑)
- Les documents types de production n'étaient pas conformes à l'autorisation de mise en marché. (↑)
- Le retraitement ou la reprise étaient effectués sans l'approbation préalable du service du contrôle de la qualité. (↑)
- Il n'existait pas de systèmes et de contrôles adéquats en place pour la qualification, le fonctionnement, la calibration et l'entretien de l'équipement, les normes, les solutions ou la tenue de registres permettant de garantir la précision et la fiabilité des résultats et des conclusions dans les laboratoires d'analyse (internes ou sous-traitants). (↑)
- Les produits étaient analysés à un site canadien qui ne détenait pas de licence d'établissement. (↑)
- Les produits ont été analysés à des sites étrangers qui n'apparaissaient pas à l'annexe applicable de la licence d'établissement. (↑)
- Les résultats d'analyse qui indiquaient une incidence négative sur la qualité des produits n'étaient pas adéquatement documentés ou n'avaient pas fait l'objet d'enquêtes ou de rapports adéquats. (↑)
- L'inspecteur a relevé une pratique consistant à effectuer des injections d'échantillons d'essai. (↑)
- Les activités n'étaient pas documentées au moment où elles ont été effectuées. (↑)
- Les dossiers électroniques n'avaient pas été tenus sous forme de données brutes lorsque requis. (↑)
- Des divergences étaient observées entre les données sauvegardées électroniquement et les dossiers imprimés. (↑)
- Les données complètes relativement aux résultats hors spécifications n'avaient pas été conservées. (↑)

- Les résultats d'analyses hors spécifications, les écarts et les produits à la limite de la conformité n'avaient pas fait l'objet d'un rapport adéquat, d'une investigation ou d'une documentation selon une procédure écrite. (↑)
- Les pics atypiques ou inconnus dans les substances associées, les impuretés ou les solvants résiduels, etc., n'avaient pas fait l'objet d'enquête lorsque requis. (↑)
- L'utilisation d'un médium qui n'avait pas permis de stimuler la croissance des microorganismes. (↑)
- Les méthodes d'analyse n'avaient pas été validées ou approuvées par le service du contrôle de la qualité avant d'être utilisées. (↑)
- Les entrées, les données brutes ou les dossiers originaux utilisés pour étayer la libération n'avaient pas été conservés. (↑)
- Les modifications apportées aux données brutes n'avaient pas été documentées. (↑)
- Une intégration manuelle était effectuée sans s'appuyer sur une procédure écrite ou sans examen approprié. (↑)
- Les procédures de manipulation d'échantillons de laboratoires n'étaient pas scientifiquement justifiées. (↑)
- Les installations, le personnel ou l'équipement d'analyse étaient inadéquats.
- Les procédures écrites d'échantillonnage, d'inspection et d'analyse du matériel n'étaient pas approuvées ou disponibles.
- Des matières premières ou du matériel d'emballage étaient utilisés dans la production sans l'approbation préalable du service du contrôle de la qualité.
- Il n'y avait pas de système de traitement des plaintes ou ce dernier était inadéquat.
- Des produits retournés étaient commercialisés sans que le service du contrôle de la qualité les ait évalués ou approuvés.
- Les procédures écrites qui régissent les opérations pouvant influencer sur la qualité d'un produit, comme le transport ou l'entreposage, n'avaient pas été approuvées par le service du contrôle de la qualité ou n'avaient pas été appliquées.
- Les preuves démontrant des conditions de transport et d'entreposage appropriées étaient inadéquates.
- Il n'existait pas de système de contrôle des changements ou ce dernier était inadéquat.
- L'analyse de stérilité n'était pas effectuée dans des conditions locales de classe A dans un environnement général de classe B ou dans un isolateur de classe A dans un environnement général approprié.

- L'utilisation de bancs d'essai ou d'injections standard n'était pas régie par une procédure écrite.
- Les activités n'étaient pas imputables à la personne qui les a effectuées.
- Les dossiers qui devaient être tenus ne l'avaient pas été dans un format intelligible et facilement accessible pendant la période requise.
- Le transfert des méthodes n'avait pas été effectué ou était inadéquat.
- Il n'existait pas de procédure écrite indiquant le moment où les données analytiques pouvaient être retraitées.
- Les dossiers n'avaient pas été identifiés et organisés de manière à permettre une traçabilité adéquate.
- La direction n'était pas parvenue à empêcher ou à prévenir les mauvaises pratiques de gestion de données.
- Il y a un manque de certitude que tout au long du cycle de vie des données, les données ont été complètes, cohérentes et exactes. Il n'existait pas d'exigence relative à l'examen des données électroniques ou ce dernier était inadéquat.
- Il n'existait pas d'entente entre le laboratoire sous-traitant et l'établissement relativement aux activités d'analyse.

Observations de risque 3 (autres)

- Les enquêtes de non-conformité n'avaient pas été terminées dans des délais raisonnables.
- Il n'existait pas de procédures écrites relativement à l'archivage ou la récupération des données électroniques.

Analyse du matériel d'emballage

C.02.016 – C.02.017

Observations de risque 2 (majeures)

- Le matériel d'emballage n'a pas été analysé ou l'analyse était insuffisante. (↑)
- Les vendeurs avaient été accrédités en l'absence de documentation appropriée. L'emballage (contenant et dispositif de fermeture) était différent de celui approuvé. (↑)

- Un programme d'analyse réduit était en place sans accréditation adéquate des vendeurs ou des fournisseurs.
- Les spécifications étaient inadéquates.
- Il n'existait pas de méthode d'échantillonnage ou cette dernière était inadéquate ou non justifiée scientifiquement.
- Le service du contrôle de la qualité n'avait pas approuvé les spécifications.
- L'emballer/étiqueteur n'avait pas effectué d'examen ou d'analyse pour confirmer l'identité du matériel d'emballage lors de la réception dans ses locaux.

Observations de risque 3 (autres)

- Les procédures de transport et d'entreposage étaient inadéquates.
- Les conditions environnementales ou les précautions pour prévenir la contamination du matériel d'emballage durant l'échantillonnage étaient inappropriées.

Analyse du produit fini

C.02.018 – C.02.019

Observations de risque 1 (critiques)

- L'importateur ou le distributeur n'avaient pas analysé les produits finis pour déterminer leur conformité aux spécifications applicables avant de les libérer pour la vente et il n'y avait aucune preuve que le fabricant avait analysé les produits.
- Il y avait présence de signes indiquant que les résultats d'analyse avaient été falsifiés ou faussés ou que le certificat d'analyse était contrefait.

Observations de risque 2 (majeures)

- Des produits non conformes avaient été commercialisés. (↑)
- L'analyse était incomplète ou n'avait pas été effectuée selon les spécifications approuvées. (↑)
- La validation ou la documentation relative aux méthodes d'analyse étaient inadéquates ou absentes. (↑)

- On a eu recours à une libération en fonction de paramètres sans l'autorisation de mise en marché. (↑)
- Les spécifications écrites étaient incomplètes ou inadéquates.
- La personne responsable du service du contrôle de la qualité (ou son remplaçant désigné) n'avait pas approuvé les spécifications du produit fini.
- Aucune analyse de vérification de l'identité n'avait été effectuée sur un produit reçu au Canada en provenance d'un pays non membre d'un accord de reconnaissance mutuelle ou de la PIC/S ou les cinq premiers lots n'avaient pas été testés ou aucune analyse périodique complète de vérification n'avait été effectuée.
- Il n'existait pas de procédures ou de dossiers écrits relativement aux conditions de transport et d'entreposage.
- L'utilisation des principes d'identificateur unique ne répondait pas aux options acceptables.

Observations de risque 3 (autres)

- Le transfert d'une méthode d'analyse validée était inadéquat.
- Le rapport de validation des méthodes ne spécifiait pas la révision de la méthode d'analyse utilisée au moment de la validation.

Dossiers

C.02.020 – C.02.024

Observations de risque 1 (critiques)

- Il y avait présence de signes indiquant que les dossiers avaient été falsifiés ou faussés ou détruits de manière inappropriée.

Observations de risque 2 (majeures)

- Les dossiers, les résultats ou les données brutes utilisées pour étayer la libération avaient été effacés ou détruits. (↑)
- Les résultats d'analyse indiquant que la qualité du produit avait été altérée n'avaient pas fait l'objet de documentation, de rapport ou d'enquête. (↑)
- Les activités n'étaient pas documentées au moment où elles ont été effectuées. (↑)

- Les dossiers électroniques n’avaient pas été tenus sous forme de données brutes lorsqu’approprié. (↑)
- Des divergences ont été observées entre les données sauvegardées électroniquement et les dossiers imprimés. (↑)
- Il n’existait pas de documents types de production ou ces documents étaient incomplets.
- Les fournisseurs n’avaient pas fourni la documentation dans un délai raisonnable.
- Les dossiers relatifs aux ventes étaient incomplets ou inexistant.
- Les dossiers relatifs aux plaintes reçues sur la qualité des médicaments étaient incomplets ou inexistant.
- Les activités n’étaient pas imputables à la personne qui les avait effectuées.
- Les dossiers qui devaient être tenus ne l’avaient pas été dans un format intelligible et facilement accessible pour une période de temps adéquate.
- Les dossiers n’étaient pas identifiés et organisés de manière à permettre une traçabilité adéquate.
- La direction n’était pas parvenue à empêcher ou à prévenir les mauvaises pratiques de gestion de données.
- Il n’existait pas d’exigence relative à l’examen des données électroniques ou ce dernier était inadéquat.
- L’information sur l’étiquette originale ou sur le certificat d’analyse du fabricant n’était pas entièrement disponible pour conserver la traçabilité d’un ingrédient pharmaceutique actif.
- Les dossiers de validation et/ou de requalification périodique étaient inexistant ou incomplets.

Observations de risque 3 (autres)

- Les plans et les devis des bâtiments où se font les opérations de fabrication étaient incomplets.
- Les dossiers ne comportaient pas d’organigramme de l’entreprise.
- Les dossiers relatifs au programme d’hygiène étaient incomplets.
- Il n’existait pas de procédures écrites relativement à l’archivage ou la récupération des données électroniques.

Échantillons

C.02.025 – C.02.026

Observations de risque 2 (majeures)

- Aucun échantillon de produits finis n'était conservé.
- Les échantillons retenus n'avaient pas été fournis lors de l'approbation d'une méthode alternative de rétention des échantillons.

Observations de risque 3 (autres)

- Les échantillons des matières premières n'étaient pas disponibles.
- Le nombre d'échantillons de produits finis ou d'ingrédients pharmaceutiques actifs était insuffisant.
- L'entreprise n'avait pas entreposé un échantillon de chaque lot ou lot de fabrication d'un médicament, d'une matière première ou d'un ingrédient actif dans des conditions appropriées.

Stabilité

C.02.027 – C.02.028

Observations de risque 1 (critiques)

- Aucune donnée n'était disponible pour être en mesure d'établir la durée de conservation.
- Il y avait présence de signes dénotant que les données sur la stabilité étaient falsifiées ou faussées ou que le certificat d'analyse était contrefait.

Observations de risque 2 (majeures)

- Aucune mesure n'avait été prise lorsque les données avaient démontré que les produits ne seraient pas conformes à leurs spécifications avant la date d'expiration. (↑)
- Le nombre de lots était insuffisant pour être en mesure d'établir la durée de conservation.

- Il n'y avait pas suffisamment de données pour établir la durée de conservation.
- Il n'existait pas de programme permanent d'évaluation de la stabilité ou ce dernier était inadéquat.
- Aucune étude de stabilité n'avait été effectuée sur les changements apportés à la fabrication (formulation) ou au matériel d'emballage.
- L'entreprise n'avait pas adéquatement validé les méthodes d'analyse utilisées dans le programme d'évaluation de la stabilité.
- Le programme d'évaluation de la stabilité ne tenait pas compte des pires scénarios (p. ex. les lots repris ou traités à nouveau).
- Les conditions d'entreposage des échantillons de stabilité étaient inappropriées.

Observations de risque 3 (autres)

- L'analyse de la stabilité n'avait pas été effectuée au moment requis dans le programme écrit.
- L'examen des données de stabilité n'avait pas été effectué en temps opportun.

Produits stériles

C.02.029

Observations de risque 1 (critiques)

- Les cycles de stérilisation critiques n'avaient pas été validés ou la validation était inadéquate.
- Les systèmes de production d'eau pour injection n'avaient pas été validés ou présentaient des signes de problèmes comme des numérations microbiennes ou d'endotoxines hors spécifications.
- Aucun remplissage à l'aide de milieux stériles n'avait été effectué pour démontrer la validité des procédés de remplissage aseptique.
- Aucun contrôle de l'environnement ou des microorganismes viables n'avait été effectué pendant le remplissage des produits fabriqués par remplissage aseptique.
- Les opérations de remplissage s'étaient poursuivies après l'obtention de résultats insatisfaisants de remplissage à l'aide de milieux stériles.

- Des lots pour lesquels les résultats ne répondaient pas aux critères lors de l'essai initial de stérilité ont été libérés pour la vente sur la base d'un deuxième essai sans que soit menée une enquête appropriée.
- Les conditions environnementales pour des opérations aseptiques étaient inadéquates.
- Il n'y avait pas d'essai d'étanchéité sur les ampoules.

Observations de risque 2 (majeures)

- La classification des salles pour les opérations de traitement ou de remplissage était inadéquate. (↑)
- Les zones de fabrication aseptique étaient sous pression négative par rapport aux aires propres (C-D). (↑)
- Un nombre insuffisant d'échantillons avait été pris pour le contrôle de l'environnement ou les méthodes d'échantillonnage étaient inadéquates. (↑)
- Les contrôles environnementaux ou la surveillance des microorganismes viables étaient insuffisants pendant le remplissage aseptique des produits. (↑)
- Les locaux et l'équipement n'étaient pas conçus ou entretenus afin de minimiser la contamination ou la production de particules. (↑)
- Le personnel employait de mauvais procédés aseptiques sur une chaîne de remplissage aseptique. (↑)
- On n'avait pas tenu compte de la biocontamination avant la stérilisation. (↑)
- Le programme d'analyse de l'eau pour injection n'était pas adéquat. (↑)
- L'inspection des particules et des défauts était inadéquate. (↑)
- Les gaz utilisés pour la purge des solutions ou comme tampon pour les produits n'étaient pas stérilisés par filtration. (↑)
- Les agents d'assainissement et les désinfectants n'avaient pas été stérilisés par filtration lorsqu'utilisés dans les aires de classe A ou B. (↑)
- L'épreuve d'intégrité des filtres de stérilisation ou d'évent n'était pas adéquate. (↑)
- La vapeur utilisée pour la stérilisation n'était soumise à aucun programme de surveillance permettant d'assurer que sa qualité était convenable. (↑)
- Le nombre maximal d'employés pouvant être présents dans les aires propres ou aseptiques n'était pas adéquatement contrôlé. (↑)

- Les produits à base aqueuse n'étaient pas soumis à une stérilisation finale à la vapeur sans justification appropriée ou approbation consécutive à l'autorisation de mise en marché.
- L'entretien des systèmes de production d'eau purifiée et d'eau pour injection n'était pas adéquat.
- La revalidation des systèmes de production d'eau purifiée ou d'eau pour injection après l'entretien, la modernisation ou des tendances hors spécifications était inadéquate.
- Du personnel avait effectué des opérations aseptiques même s'il ne possédait pas de formation ou de qualifications appropriées ou même s'il n'avait pas réussi une étude par simulation d'un procédé aseptique.
- Les pratiques d'habillage dans les aires propres et aseptiques étaient inadéquates.
- Le programme de nettoyage et de désinfection était inadéquat.
- Les pratiques et les précautions employées pour minimiser la contamination ou prévenir les erreurs étaient inadéquates.
- L'intervalle de temps entre le nettoyage, la stérilisation et l'utilisation des composantes, des récipients et de l'équipement n'était pas validé.
- L'intervalle de temps entre le début de la fabrication et la stérilisation ou la filtration n'avait pas été validé.
- Le programme de remplissage à l'aide de milieux stériles était inadéquat.
- La capacité du milieu à supporter la croissance d'un large spectre de microorganismes n'était pas démontrée.
- Les résultats de remplissage à l'aide de milieux stériles ont été mal interprétés.
- Le nombre d'échantillons pour les analyses de stérilité n'était pas suffisant ou les échantillons n'étaient pas représentatifs de la totalité du lot de production.
- Chaque charge de stérilisateur n'était pas considérée comme un lot distinct pour les analyses de stérilité.
- L'eau servant à alimenter le système de production d'eau pour injection et alimenter le générateur de vapeur propre n'était pas purifiée.
- Aucun test de détection d'endotoxines n'avait été effectué sur l'eau pour injection utilisée pour le rinçage final des contenants et des composantes utilisés pour les médicaments parentéraux, lorsque ces contenants et ces composantes n'étaient pas ultérieurement soumis à une dépyrogénéation.

- L'environnement ou les contrôles étaient inappropriés pour le capsulage suivant le remplissage aseptique.

Annexe B – Glossaire

Acronymes

BPF	Bonnes pratiques de fabrication
C	Conforme
CA	Certificat d'analyse
CQ	Contrôle de la qualité
IPA	Ingrédient pharmaceutique actif
LE	Licence d'établissement
NC	Non conforme
OPI	Eau pour injection
PIC/S	Schéma de Coopération dans le domaine de l'Inspection Pharmaceutique (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)
PON	Procédure opératoire normaliséeTermes



Les définitions ci-dessous complètent celles présentées dans les [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#). Si une définition entre en contradiction avec celle de la [Loi sur les aliments et drogues](#) ou du [Règlement sur les aliments et drogues](#), la définition dans la Loi ou le Règlement prévaut.

Termes

Observation – Un écart ou une insuffisance des BPF relevés par un inspecteur au cours de l'inspection d'un établissement pharmaceutique, et confirmés par écrit dans l'avis de fin d'inspection. Les inspecteurs attribuent à chaque observation une classification de risque, soit 1 « critique », 2 « majeure » et 3 « autre ».

Produit à faible risque – Les produits comme ceux de la catégorie IV (listé dans [Annexe 1 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication - Certains médicaments de la monographie de la catégorie IV \(GUI-0066\)](#)) qui ne sont pas des médicaments d'ordonnance inscrits à l'annexe F ou des médicaments stériles, ainsi que certaines formulations vétérinaires topiques en vente libre qui sont enregistrées comme « vieux médicaments ».

Produit à risque élevé – Tout produit qui peut présenter des risques pour la santé, à la suite d'une contamination croisée, même à de faibles niveaux (p. ex. les pénicillines, ainsi que certains produits cytotoxiques ou biologiques).

Produit critique – Un produit critique est un produit pour lequel un des critères suivants peut s'appliquer :

- fenêtre thérapeutique étroite
- toxicité élevée
- produit stérile
- médicament biologique
- processus de fabrication complexe (dans lequel des écarts mineurs dans le contrôle des paramètres pourrait résulter en un produit non uniforme ou non conforme aux spécifications, comme le mélange de poudres ou la granulation des produits à faible dose sous forme solide, les produits à action prolongée ou retardée ou les produits stériles)

Nota : les produits de catégorie IV (listé dans [Annexe 1 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication - Certains médicaments de la monographie de la catégorie IV \(GUI-0066\)](#)) ne sont généralement pas considérés comme des produits critiques, même lorsque leur procédé de fabrication est complexe.

Annexe C – Références

Annexe 1 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication - Certains médicaments de la monographie de la catégorie IV (GUI-0066)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/annexe-1-edition-actuelle-lignes-directrices-certains-medicaments-monographie-categorie-0066.html>

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) - (GUI-0104)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/information-produits-sante/drogues/lignes-directrices-ingredients-pharmaceutiques-actifs-0104.html>

Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments (GUI-0080)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/guide-preuves-conformite-medicaments-sites-etrangers-0080.html>

Directive sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments et les licences d'établissement (LE) (POL-0004)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/licences-etablissement/directives-documents-orientation-politiques/directive-bonnes-pratiques-fabrication-medicaments-licences-etablissement-0004.html>

Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/bpf-lignes-directrices-0001.html>

Règlement sur les aliments et drogues

http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html

Loi sur les aliments et drogues

<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/loi/F-27>