



Ébauche de la ligne directrice

Équivalence des médicaments génériques : Ingrédients médicinaux

La présente ligne directrice est distribuée aux fins de commentaires seulement.

Date de l'ébauche : 2019/04/08



2 Santé Canada est chargé d'aider les Canadiens à maintenir et à améliorer leur santé. Il veille à
3 ce que des services de santé de haute qualité soient accessibles et s'efforce de réduire les
4 risques pour la santé.

5 Also available in English under the title:

6 Draft Guidance Document Generic Drug Equivalence: Medicinal Ingredients

7 © Sa Majesté la Reine du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2019

Avant-propos

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé de la façon de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les lignes directrices fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, 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 adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

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.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

8	Table des matières	
9	1. Introduction	5
10	1.1 Objectifs stratégiques.....	5
11	1.2 Énoncés de politique	5
12	1.3 Portée et application	6
13	1.4 Définitions	7
14	1.5 Contexte	8
15	2. Conseils sur la mise en œuvre	9
16	2.1 L'ingrédient médicamenteux	9
17	2.2 Qualité (chimie et fabrication)	10
18	2.3 Bioéquivalence	11
19	2.3.1 Solubilité comparative	11
20	2.3.2 Études de bioéquivalence comportant des effets pharmacocinétiques pour les	
21	médicaments présentés comme PADN	11
22	2.3.3 Dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification	
23	des produits biopharmaceutiques.....	12
24	2.4 Toxicologie non clinique	12
25	2.5 Étiquettes	13
26	2.6 Considérations sur la propriété intellectuelle.....	13
27	2.7 Avis de conformité (AC).....	13
28	2.8 Facteurs à prendre en considération après la mise en marché.....	14
29	2.8.1 Produits sans opioïdes	14
30	2.8.2 Produits contenant des opioïdes	14
31	3. Coordonnées.....	14
32		

33 1. Introduction

34 Santé Canada est l'autorité réglementaire fédérale qui évalue l'innocuité, l'efficacité et la
35 qualité des médicaments avant d'autoriser leur mise en marché au Canada. Le Ministère donne
36 des renseignements généraux et fait des recommandations sur le contenu d'une demande de
37 mise en marché d'un produit médicamenteux (p. ex. un médicament générique) afin de
38 démontrer son équivalence par rapport à un produit de référence canadien (PRC), en ce qui a
39 trait au terme « équivalent pharmaceutique », ainsi qu'il est proposé dans les modifications à
40 l'article C.08.001.1 du Règlement sur les aliments et drogues (Le Règlement)
41 (<http://gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2019/2019-03-30/html/reg2-fra.html>).

42 La présente ébauche de ligne directrice établit les facteurs à considérer en ce qui a trait aux
43 renseignements généraux et au contenu des demandes de présentations abrégées de drogue
44 nouvelle (PADN) pour les produits médicamenteux génériques qui comportent différentes
45 formes d'ingrédient médicinal (avec le même composant thérapeutique actif), par rapport au
46 PRC.

47 L'ébauche de la ligne directrice intitulée Identification et étiquetage des ingrédients médicinaux
48 dans les nouveaux produits médicamenteux ([https://www.canada.ca/fr/sante-
49 canada/services/medicaments-produits-sante/participation-public-
50 consultations/medicaments/consultation-sommaire-ebauche-equivalence-medicaments-
51 generiques/document-2.html](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/participation-public-consultations/medicaments/consultation-sommaire-ebauche-equivalence-medicaments-generiques/document-2.html)) énonce les principes généraux et les facteurs à prendre en
52 considération pour déterminer l'ingrédient médicinal d'un produit médicamenteux évalué en
53 vertu du titre 8 du Règlement.

54 1.1 Objectifs stratégiques

55 Le présent document a pour objectif de décrire les principes généraux et les facteurs à
56 considérer pour démontrer l'innocuité, l'efficacité et la qualité d'un produit médicamenteux
57 générique présenté à Santé Canada en vertu du paragraphe C.08.002.1(1) du Règlement,
58 lorsque le produit médicamenteux comporte différentes formes d'ingrédient médicinal (avec le
59 même composant thérapeutique actif) par rapport au PRC.

60 Le Règlement (y compris la définition de l'équivalent pharmaceutique), les lignes directrices et
61 les politiques actuels s'appliqueront jusqu'à ce que les modifications réglementaires proposées
62 soient finalisées et entrent en vigueur. Le Règlement, les politiques et les lignes directrices
63 actuels continueront de s'appliquer aux présentations déposées avant l'entrée en vigueur des
64 modifications réglementaires proposées.

65 Une fois que la présente ligne directrice sera sous forme définitive, celle-ci remplacera les
66 interprétations antérieures des ingrédients médicinaux identiques et devra être lue en parallèle
67 avec le Règlement.

68 1.2 Énoncés de politique

69 Selon les modifications proposées à l'article C.08.001.1 du Règlement,

- 70 ○ « **composant thérapeutique actif** » veut dire un ingrédient médicinal, en ne tenant pas
71 compte de toute partie ajoutée qui en fait un sel, un hydrate ou un solvate.

72 Comme il est proposé dans les modifications à l'article C.08.001.1 du Règlement, pour une
73 drogue nouvelle non visée aux annexes C ou D de la Loi sur les aliments et drogues :

- 74 ○ « **équivalent pharmaceutique** » veut dire une drogue nouvelle qui, par comparaison à
75 une autre drogue, contient les mêmes quantités de composants thérapeutiques actifs
76 identiques, sous des formes posologiques comparables, mais qui ne contient pas
77 nécessairement les mêmes ingrédients non médicinaux.

78 Le promoteur de la présentation doit fournir les preuves nécessaires pour démontrer
79 l'innocuité, l'efficacité et la qualité d'un produit médicamenteux générique.

80 Selon le produit médicamenteux générique proposé, contenant un ingrédient médicinal
81 différent dont le composant thérapeutique actif est identique à celui du PRC, le promoteur de
82 la présentation est encouragé à soumettre des renseignements et du matériel qui démontrent
83 que toute différence, s'il y en a, est sans conséquence sur le plan de l'innocuité ou de
84 l'efficacité du produit médicamenteux générique.

85 Les présentations de produits médicamenteux génériques comportant les différences suivantes
86 dans la forme de l'ingrédient médicinal avec le même composant thérapeutique actif par
87 rapport au PRC peuvent être déposées par le biais du processus de présentation abrégée de
88 drogues nouvelles (PADN) :

- 89 ○ différentes formes hydratées ou solvates
- 90 ○ différentes formes polymorphiques
- 91 ○ différentes formes de sel

92 Les produits médicamenteux génériques comportant les différences suivantes dans la forme de
93 l'ingrédient médicinal ne peuvent pas être déposés par le biais du processus de PADN :

- 94 ○ différents esters
- 95 ○ différents complexes
- 96 ○ différents clathrates
- 97 ○ différents isomères ou combinaisons avec des proportions différentes d'isomères

98 Dans ces circonstances, les présentations doivent être déposées par le biais du processus de
99 présentation de drogue nouvelle (PDN).

100 Comme proposé dans les modifications au Règlement, l'avis de conformité (AC) pour un produit
101 médicamenteux générique approuvé au moyen d'une PADN indiquera la différence, s'il y en a,
102 entre l'ingrédient médicinal du produit médicamenteux générique et le PRM, afin d'améliorer la
103 transparence de l'information (p. ex. pour les formulaires provinciaux et territoriaux, les
104 professionnels de la santé et les patients).

105 L'admissibilité des présentations sera établie au cas par cas, et les décisions réglementaires
106 seront fondées sur les détails et les circonstances de chaque présentation.

107 1.3 Portée et application

108 La présente ligne directrice s'appliquera aux PADN déposées conformément à la partie C, titre 8
109 du Règlement auprès de la Direction des produits thérapeutiques (DPT), de la Direction des
110 médicaments vétérinaires (DMV) et de la Direction des produits de santé naturels et sans

111 ordonnance (DPSNSO) de Santé Canada lorsque les modifications proposées au Règlement
112 seront en vigueur. Le Règlement, les politiques et les lignes directrices actuels continueront de
113 s'appliquer aux présentations déposées avant l'entrée en vigueur des modifications
114 réglementaires proposées.

115 Les renseignements fournis dans la présente ligne directrice concernant l'admissibilité des
116 différents ingrédients médicinaux avec le même composant thérapeutique actif par rapport au
117 PRC sont applicables aux formes posologiques suivantes :

- 118 • capsules et comprimés oraux solides à libération immédiate utilisés pour les effets
119 systémiques
- 120 • solutions aqueuses orales
- 121 • solutions ophtalmiques aqueuses
- 122 • solutions aqueuses intraveineuses (IV)

123 La présente ligne directrice ne s'applique pas aux médicaments énumérés à l'annexe D
124 (produits biologiques) ou à l'annexe C (produits radiopharmaceutiques) de la Loi, aux
125 médicaments contenant plus d'un ingrédient médicinal, aux médicaments contenant des
126 ingrédients médicinaux qui ne possèdent pas une structure chimique unique (p. ex. les
127 polymères avec des poids moléculaires variés), aux médicaments à dose critique¹ ou aux
128 médicaments qui nécessitent la surveillance du patient (pour éviter les effets d'un sous-
129 traitement ou d'un surtraitement).

130 Pour les changements relatifs à la substance médicamenteuse ou au produit médicamenteux
131 après réception d'un avis de conformité, il faut consulter les documents de Santé Canada
132 Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document cadre
133 ([https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-
134 sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/changements-survenus-apres-
135 avis-conformite/document-cadre.html](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/changements-survenus-apres-avis-conformite/document-cadre.html)) et Changements survenus après l'avis de conformité
136 (AC) : Document sur la qualité ([https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-
137 produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/changements-
138 survenus-apres-avis-conformite/document-qualite.html](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/changements-survenus-apres-avis-conformite/document-qualite.html)).

139 1.4 Définitions

140 **Clathrate** veut dire un mélange solide dans lequel de petites molécules d'un composé ou d'un
141 élément sont encagées dans les espaces libres du réseau cristallin d'une autre substance. Les
142 molécules ne sont pas retenues par des liaisons chimiques, mais sont plutôt emprisonnées.

143 **Composant thérapeutique actif** veut dire, tel que proposé dans les modifications à l'article
144 C.08.001.1 du Règlement, l'ingrédient médicinal, en ne tenant pas compte de toute partie
145 ajoutée qui en fait un sel, un hydrate ou un solvate.

146 **Équivalent pharmaceutique** veut dire, tel que proposé dans les modifications à l'article
147 C.08.001.1 du Règlement et pour une drogue nouvelle non visée aux annexes C ou D de la
148 Loi, une drogue nouvelle qui, par comparaison à une autre drogue, contient les mêmes
149 quantités de composants thérapeutiques actifs identiques, sous des formes posologiques
150 comparables, mais qui ne contient pas nécessairement les mêmes ingrédients non médicinaux.

151 **Forme posologique** veut dire la manifestation physique d'un produit qui contient le ou les
152 ingrédients actifs ou inactifs qui sont destinés à être fournis au patient. Il convient de noter que
153 la « forme posologique » peut faire référence à la forme posologique administrable ou à la
154 forme posologique fabriquée, selon le produit qu'elle décrit. Toutefois, aux fins de la présente
155 ligne directrice, par forme posologique, on entend la forme posologique fabriquée.

156 **Hydrate** veut dire un composé dont la structure cristalline renferme de l'eau.

157 **Ingrédient actif** veut dire un médicament qui, lorsqu'il est utilisé comme matière première dans
158 la fabrication d'un médicament sous forme posologique, lui confère les effets recherchés.

159 **Ingrédient actif pharmaceutique (IAP) (ou substance médicamenteuse)** veut dire l'ingrédient
160 actif utilisé dans la fabrication d'un produit pharmaceutique. Aux fins de la présente ligne
161 directrice, les termes « substance médicamenteuse » et « ingrédient actif pharmaceutique »
162 sont considérés comme interchangeables.

163 **Ingrédient non médicinal** veut dire une substance, autre que la drogue pharmacologiquement
164 active, ajoutée à la drogue au cours de la fabrication et présente dans le produit fini.

165 **Isomères** veut dire composés qui possèdent la même formule moléculaire, mais dont la nature
166 ou la séquence des liaisons atomiques diffèrent dans l'espace.

167 **Produit médicamenteux** veut dire substance ou combinaison de substances pouvant être
168 administrées à des êtres humains (ou à des animaux) pour traiter ou prévenir une maladie, en
169 vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions
170 physiologiques.

171 **Polymorphes** veut dire différentes formes cristallines ou amorphes du même ingrédient
172 médicinal. Il peut s'agir de produits de solvatation ou d'hydratation (aussi connus sous le nom
173 de pseudopolymorphes) et de formes amorphes.

174 **Sel** veut dire composé formé par l'interaction ionique de la forme ionisée d'un acide ou d'une
175 base avec un ion opposé.

176 **Solvate** veut dire composé qui, durant le processus de cristallisation, emprisonne des molécules
177 de solvant dans sa structure cristalline dans un rapport molaire déterminé. Le solvant peut être
178 lié de façon robuste dans le cristal ou il peut être lié plus faiblement dans des canaux à
179 l'intérieur du cristal. Les hydrates constituent une classe de solvates dans lesquels le solvant est
180 de l'eau.

181 **Volume dose/solubilité (VDS)** veut dire la dose (en milligrammes) thérapeutique maximale
182 divisée par la solubilité de la substance [milligramme/millilitre (mg/ml)] à un pH et à une
183 température donnée. Par exemple, si la solubilité d'une substance médicamenteuse est de
184 31 mg/ml à pH 4,5 (37 °C) et que la dose maximale est de 500 mg, le VDS = 500 mg/31 mg/ml
185 = 16 ml à pH 4,5 (37 °C).

186 1.5 Contexte

187 Un avis mis à jour et une Politique provisoire ([https://www.canada.ca/fr/sante-
188 canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-
189 presentations/politiques/avis-politique-provisoire-interpretation-terme-ingredient-](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/politiques/avis-politique-provisoire-interpretation-terme-ingredient-)

190 medicinal.html) ont été publiés en octobre 2017 (remplaçant la politique provisoire de 2015)
191 afin de refléter l'interprétation actuelle de Santé Canada à l'égard de l'ingrédient médicinal et
192 de la prise de décisions réglementaires. La politique provisoire de 2017 a clarifié divers
193 scénarios qui peuvent être acceptables en tant que PADN. Le scénario selon lequel le
194 médicament générique contient un ingrédient médicinal dont la forme diffère (p. ex. par son
195 sel) de celle du PRC sous-tend que les fractions thérapeutiques sont les mêmes et que
196 l'innocuité et l'efficacité des deux produits sont équivalentes.

197 De juin à octobre 2017, Santé Canada a tenu des consultations sur un Avis aux parties
198 intéressées - Changements possibles au Règlement sur les aliments et drogues : Équivalence
199 des médicaments génériques et terminologie connexe ([https://www.canada.ca/fr/sante-
200 canada/services/medicaments-produits-sante/participation-public-
201 consultations/medicaments/equivalence-medicaments-generiques-avis.html](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/participation-public-consultations/medicaments/equivalence-medicaments-generiques-avis.html)). L'Avis aux
202 parties intéressées (API) sollicitait des commentaires sur les changements possibles au
203 Règlement en ce qui a trait à l'établissement de l'équivalence entre un produit médicamenteux
204 générique proposé et le PRC. Les commentaires reçus sur l'API ont été pris en considération lors
205 de l'élaboration des modifications proposées au Règlement et publiées aux fins de
206 commentaires dans la Partie I de la Gazette du Canada et dans la présente ébauche de ligne
207 directrice.

208 2. Conseils sur la mise en œuvre

209 Les modifications proposées au Règlement permettraient le dépôt de présentations de drogues
210 par la voie de la PADN avec certains ingrédients médicinaux différents dont le composant
211 thérapeutique actif est identique à celui du PRC. Pour démontrer qu'une différence, s'il y en a,
212 entre la forme de l'ingrédient médicinal du médicament générique et du PRC est sans
213 conséquence sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité du produit médicamenteux générique,
214 des études in vivo ou in vitro doivent être menées et les résultats doivent être fournis dans la
215 présentation du médicament.

216 En plus d'examiner les renseignements indiqués dans la présente ligne directrice, on
217 recommande aux promoteurs de la présentation de consulter à l'avance Santé Canada lorsqu'ils
218 ont des doutes sur l'équivalence pharmaceutique du produit médicamenteux générique par
219 rapport au PRC ou sur les renseignements requis afin d'établir l'équivalence pharmaceutique.

220 2.1 L'ingrédient médicinal

221 Comme il est proposé dans les modifications au paragraphe C.08.001.01(1) du Règlement, une
222 référence à l'ingrédient médicinal d'un nouveau médicament est une référence à la forme de
223 l'ingrédient médicinal dans la forme posologique du nouveau médicament.

224 La ligne directrice intitulée Identification et étiquetage des ingrédients médicinaux dans les
225 nouveaux produits médicamenteux ([https://www.canada.ca/fr/sante-
226 canada/services/medicaments-produits-sante/participation-public-
227 consultations/medicaments/consultation-sommaire-ebauche-equivalence-medicaments-
228 generiques/document-2.html](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/participation-public-consultations/medicaments/consultation-sommaire-ebauche-equivalence-medicaments-generiques/document-2.html)) souligne les principes et considérations générales à ce sujet.

229 2.2 Qualité (chimie et fabrication)

230 Les données complètes sur la chimie et la fabrication de l'IAP et du produit médicamenteux
231 doivent être fournies dans la présentation du médicament, tel qu'il est décrit dans la ligne
232 directrice de Santé Canada : Qualité (chimie et fabrication): Présentations de drogue nouvelle
233 (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) pour les médicaments à l'usage
234 des humains (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/qualite-entites-chimique/ligne-directrice-qualite-chimie-fabrication-presentations-drogue-nouvelle-presentations-abregees-drogue-nouvelle-padn.html>). Pour les médicaments vétérinaires, le promoteur doit consulter la
238 ligne directrice à l'intention de l'industrie intitulée Préparation des présentations abrégées de
239 drogues nouvelles vétérinaires - Médicaments génériques (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments-veterinaires/legislation-lignes-directrices/lignes-directrices/ligne-directrice-intention-industrie-preparation-presentations-abregees-drogues-nouvelles-veterinaires-medicaments-generiques-sante-canada-2009.html>).

243 Les formes non solvatées et les diverses formes solvatées du même composant thérapeutique
244 actif sont généralement considérées comme identiques. Les solvates dont la quantité se situe
245 dans les limites recommandées par la directive Q3C de l'International Council for
246 Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) intitulée
247 Impurities: Guideline for Residual Solvents
248 (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C___R6___Step_4.pdf) (en anglais seulement) sont considérées comme acceptables sans autre
249 justification. Lorsque la quantité de solvates dépasse les limites recommandées dans la
250 directive Q3C de l'ICH, il faut fournir une justification étayée par des données fournies dans la
251 présentation du médicament. Les données à l'appui peuvent être fondées sur les concepts de
252 qualification énoncés dans les directives Q3A
253 (<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>), Q3B
254 (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2___Guideline.pdf) et Q3C
255 (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C___R6___Step_4.pdf).

259 Les dispenses de démonstration de bioéquivalence pour les solutions aqueuses qui
260 commencent avec des IAP comportant différents sels ne sont acceptables que si la forme
261 posologique est la même sur le plan qualitatif et essentiellement la même sur le plan quantitatif
262 que le PRC, en ce qui a trait aux composants ioniques et à d'autres excipients. Aux fins du
263 présent document, l'expression « essentiellement la même » est interprétée comme voulant
264 dire que la quantité (ou la concentration) de chaque excipient dans le produit médicamenteux
265 générique équivalant est à $\pm 10\%$ de la quantité (ou de la concentration) de chaque excipient
266 dans le PRC. Les différences mineures dans la composition qualitative de la solution peuvent
267 être acceptables avec une justification scientifique adéquate, et si elles n'ont pas d'incidence
268 sur l'innocuité et l'efficacité. Toute différence dans la nature qualitative des composants
269 ioniques et des excipients ne sera généralement pas acceptable sans preuve scientifique
270 adéquate pour soutenir que le produit proposé et le PRC ont le même profil d'innocuité et
271 d'efficacité.

272 Des renseignements et des données peuvent être exigés pour démontrer que toute différence
273 entre un ingrédient médicinal ayant le même composant thérapeutique actif et le PRC n'a
274 aucune incidence sur l'innocuité et l'efficacité du produit médicamenteux générique. Les
275 données in vitro ne sont généralement pas suffisantes pour appuyer un ingrédient médicinal
276 différent dans le produit médicamenteux générique et le PRC.

277 Des renseignements et des données peuvent être demandés pour démontrer que toute
278 différence entre l'IAP et le PRC n'a aucune incidence sur le profil d'innocuité et d'efficacité du
279 produit médicamenteux générique. Cette différence pourrait résulter d'une conversion in situ
280 au cours de la fabrication qui fait en sorte que le composé présent dans le produit
281 médicamenteux générique n'est probablement pas chimiquement identique à la forme
282 présente dans le PRC.

283 2.3 Bioéquivalence

284 2.3.1 Solubilité comparative

285 Les ingrédients médicinaux possédant le même composant thérapeutique actif peuvent varier
286 sur le plan de leur solubilité et de leurs limites physiologiques de pH, ce qui pourrait influencer sur
287 la biodisponibilité. Une évaluation de la solubilité comparative fait partie intégrante de
288 l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité lorsque le produit médicamenteux générique
289 proposé contient une forme différente d'ingrédient médicinal par rapport au PRC. Il faut
290 déterminer le volume dose/solubilité (VDS) des ingrédients médicinaux du produit
291 médicamenteux proposé et du PRC, et décrire l'impact de toute différence dans le VDS sur les
292 caractéristiques pharmacocinétiques (absorption, disposition, métabolisme et excrétion) dans
293 la présentation du médicament.

294 2.3.2 Études de bioéquivalence comportant des effets pharmacocinétiques pour les 295 médicaments présentés comme PADN

296 Lorsque le produit médicamenteux générique proposé contient un ingrédient médicinal
297 différent, dont le composant thérapeutique actif est identique à celui du PRC, la bioéquivalence
298 pourrait alors être démontré in vivo par rapport au PRC. La présente ligne directrice ne
299 s'applique pas aux médicaments à dose critique² ou aux médicaments nécessitant une
300 surveillance des patients (pour éviter les conséquences d'un sous-traitement ou d'un
301 surtraitement).

302 Si le produit médicamenteux générique proposé peut faire l'objet d'une PADN et est administré
303 oralement, il faut mener des études de bioéquivalence dans des conditions d'administration à
304 dose unique sur des sujets qui sont à jeun et des sujets qui ne le sont pas (les aliments
305 consommés doivent être riches en lipides et en calories).

306 Les études de bioéquivalence doivent au moins porter sur la dose la plus élevée et la dose la
307 plus faible dans la gamme des doses proposées afin de démontrer que les propriétés
308 pharmacocinétiques (p. ex. la linéarité du profil pharmacocinétique in vivo) de l'ingrédient
309 médicinal (dans la forme posologique) sont les mêmes que celles du PRC.

310 Les normes de bioéquivalence, telles qu'elles sont définies dans la ligne directrice de Santé
311 Canada, doivent être respectées.

312 Conformément à la politique de Santé Canada intitulée Bioéquivalence des formulations
313 proportionnelles – Formes posologiques orales solides (1996), on peut demander une dispense
314 d'études de bioéquivalence in vivo pour des doses additionnelles dans une gamme de doses (p.
315 ex. les doses non visées par une bioétude) si elles sont formulées de façon proportionnelle au
316 lot de concentrations administrées dans le cadre des études de bioéquivalence.

317 Un essai stéréospécifique peut être requis pour des études de bioéquivalence, lorsque l'on ne
318 sait pas exactement si le produit médicamenteux générique proposé par rapport au PRC (p. ex.
319 une forme de sel différente) produira la même quantité de l'énantiomère actif.

320 2.2.3 Dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des 321 produits biopharmaceutiques

322 Un produit à tester ne peut pas faire l'objet d'une dispense de démonstration de
323 bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques
324 lorsque l'ingrédient médicinal du produit médicamenteux générique est un sel, un ester, un
325 isomère, une combinaison d'isomères, un complexe ou un clathrate qui diffère par rapport à
326 celui du PRC.

327 2.4 Toxicologie non clinique

328 Il faut fournir des preuves pour démontrer qu'aucun changement dans le profil de toxicité de la
329 forme de sel de l'ingrédient médicinal présent dans le produit médicamenteux générique n'est
330 susceptible de modifier de façon significative l'innocuité du produit médicamenteux par rapport
331 au PRC. Il faudra peut-être inclure une revue de littérature portant sur les données de toxicité
332 pour l'ion opposé, un examen des valeurs acceptables dérivées relatives à l'apport quotidien
333 pour l'ion opposé, ou une description de l'état réglementaire de l'ion opposé (p. ex.
334 **Généralement reconnu comme étant sans risque**).

335 Dans les cas où il n'y a pas suffisamment de données toxicologiques sur l'ion opposé dans le
336 domaine public, il peut être nécessaire de mener des études non cliniques afin de définir le
337 profil de toxicité de la forme de sel de l'ingrédient médicinal présent dans le produit
338 médicamenteux générique. Cela pourrait comprendre une étude de transition sur la toxicité à
339 doses répétées d'une durée de 13 semaines sur des rongeurs afin de comparer le profil de
340 toxicité du PRC comparé à la forme de sel du produit médicamenteux générique. Au cas par cas,
341 il pourrait s'avérer nécessaire d'évaluer également le profil de toxicité de l'agent formant un
342 sel.

343 Il peut être nécessaire de mener des études toxicologiques non cliniques additionnelles (in
344 silico, in vitro ou in vivo) afin de démontrer l'innocuité des impuretés liées à la substance ou au
345 produit médicamenteux découlant de la forme de sel de l'ingrédient médicinal présent dans le
346 produit médicamenteux générique [voir la série de lignes directrices ICH Q3
347 (<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>) et ICH M7
348 (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_R1_Addendum_Step_4_2017_0331.pdf)].

350 S'il est établi que le produit médicamenteux générique proposé présente un problème
351 d'innocuité important qui diffère du PRC et qui entraînerait un changement dans les conditions

352 d'utilisation, il ne serait plus considéré comment ayant les « mêmes conditions d'utilisation »
353 que le PRC et pourrait devoir faire l'objet d'une PDN.

354 2.5 Étiquettes

355 Une ligne directrice distincte intitulée L'étiquetage des ingrédients médicinaux dans les drogues
356 nouvelles ([https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/participation-public-consultations/medicaments/ebauche-etiquetage-ingredients-medicinaux-drogues-nouvelles.html)
357 [sante/participation-public-consultations/medicaments/ebauche-etiquetage-ingredients-](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/participation-public-consultations/medicaments/ebauche-etiquetage-ingredients-medicinaux-drogues-nouvelles.html)
358 [medicinaux-drogues-nouvelles.html](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/participation-public-consultations/medicaments/ebauche-etiquetage-ingredients-medicinaux-drogues-nouvelles.html)) a été élaborée pour décrire les principes généraux et les
359 considérations à ce sujet.

360 Dans la plupart des cas, les informations sur l'étiquetage approuvé au Canada pour le PRC
361 devraient s'appliquer au médicament générique, à l'exception des informations
362 supplémentaires qui sont propres au produit médicamenteux générique.

363 Les informations pertinentes provenant de toutes les données comparatives par rapport au PRC
364 devraient être incluses dans la Monographie de produit pour les produits médicamenteux
365 génériques qui diffèrent du PRC en ce qui concerne l'ingrédient médicinal de la forme
366 posologique.

367 Les informations contenues dans l'étiquetage canadien approuvé qui est spécifique à la CRP ne
368 devraient pas être directement transférées vers l'étiquetage du produit médicamenteux
369 générique (p. ex. un nouveau médicament contenant une nouvelle forme de sel); toutefois, il
370 est possible d'apporter des modifications supplémentaires au texte si elles sont appuyées par
371 des preuves ou une justification appropriées.

372 2.6 Considérations sur la propriété intellectuelle

373 Les présentations déposées dans le cadre de la PADN sont assujetties au Règlement sur les
374 médicaments brevetés (avis de conformité) et aux dispositions relatives à la protection des
375 données de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et drogues. Pour plus
376 d'informations, veuillez consulter les lignes directrices connexes intitulées Règlement sur les
377 médicaments brevetés (avis de conformité) ([https://www.canada.ca/fr/sante-](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/medicaments-brevetes/reglement-medicaments-brevetes-avis-conformite.html)
378 [canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/medicaments-brevetes/reglement-medicaments-brevetes-avis-conformite.html)
379 [directrices/medicaments-brevetes/reglement-medicaments-brevetes-avis-conformite.html](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/medicaments-brevetes/reglement-medicaments-brevetes-avis-conformite.html)) et
380 La protection des données en vertu de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et
381 drogues ([https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/protection-donnees-vertu-article-08-004-1-reglement-aliments-drogues.html)
382 [sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/protection-donnees-vertu-](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/protection-donnees-vertu-article-08-004-1-reglement-aliments-drogues.html)
383 [article-08-004-1-reglement-aliments-drogues.html](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/protection-donnees-vertu-article-08-004-1-reglement-aliments-drogues.html)).

384 2.7 Avis de conformité (AC)

385 Lorsqu'il y a une différence entre les ingrédients médicinaux ayant le composant thérapeutique
386 actif identique dans les formes posologiques du produit médicamenteux générique et le PRC,
387 l'avis de conformité (AC) du produit médicamenteux générique en fera mention.

388 2.8 Facteurs à prendre en considération après la mise en marché

389 2.8.1 Produits sans opioïdes

390 Les attentes à l'égard des promoteurs de la présentation sont décrites dans la Ligne directrice -
391 Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi. Comme
392 indiqué dans la ligne directrice, à l'exception de certains médicaments aux opioïdes, Santé
393 Canada demande la présentation d'un plan de gestion du risque (PGR) ou de certaines sections
394 d'un PGR pour les produits médicamenteux génériques lorsqu'il est établi qu'un tel plan est
395 requis pour mettre en place un cadre adéquat d'atténuation du risque.

396 Santé Canada peut demander un PGR pour un produit médicamenteux générique contenant un
397 ingrédient médicinal différent contenant le même composant thérapeutique actif que le PRC.
398 Par conséquent, il est conseillé aux promoteurs de s'informer à l'avance afin de déterminer si
399 un PGR peut être exigé dans des cas particuliers.

400 2.8.2 Produits contenant des opioïdes

401 À la suite des modifications apportées au RAD par le Règlement modifiant le Règlement sur les
402 aliments et drogues (opioïdes), le ministre de la Santé a le pouvoir d'imposer des conditions aux
403 autorisations de vente d'opioïdes afin d'exiger l'établissement d'un PGR et d'appliquer les PGR
404 sur les médicaments sur ordonnance énumérés dans la Partie B de la Liste des opioïdes, y
405 compris les produits médicamenteux génériques qui sont des opioïdes. L'exigence particulière
406 concernant les PGR pour les médicaments sur ordonnance énoncée dans la Partie B de la Liste
407 des opioïdes, y compris les produits médicamenteux génériques qui sont des opioïdes, sont
408 décrits dans le document intitulé Présentation des plans de gestion des risques ciblés et des
409 engagements de suivi pour les produits sur ordonnance à base d'opioïdes - Document
410 d'orientation à l'intention de l'industrie.

411 3. Coordonnées

412 Bureau des sciences pharmaceutiques (BSP)
413 Direction des produits thérapeutiques
414 Direction générale des produits de santé et des aliments
415 Indice de l'adresse : 0201D
416 Santé Canada
417 Ottawa (Ontario)
418 K1A 0K9

419 Courriel : hc.bps.enquiries.sc@canada.ca
420 Téléphone : 613-946-6829
421 Télécopieur : 613-941-0571

¹ Le « médicament à dose critique » est défini dans la ligne directrice de Santé Canada, Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes posologiques de médicaments à effets systémiques

(2018) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html>)

- ² Le « médicament à dose critique » est défini dans la ligne directrice de Santé Canada, Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes posologiques de médicaments à effets systémiques (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html>)