

**DIRECTIVE DE LA DIRECTION
DES MÉDICAMENTS**

**PRÉSENTATION DES DEMANDES
D'IDENTIFICATION NUMÉRIQUE
DE DROGUE**

*Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada*

le 22 février 1995

Table des matières

Introduction	1
Section I	Changement du nom ou de l'adresse du fabricant; changement du nom du produit; ou présentation à référence croisée	4
Section II	Préparations homéopathiques	5
Section III	Herbes médicinales traditionnelles	5
Section IV	Produits désinfectants	6
Section V	Médicaments vendus sans ordonnance, conformément à une monographie de médicament de Catégorie IV	6
Section VI	Médicaments vendus sans ordonnance, assujettis à une norme d'étiquetage	7
Section VII	Formes posologiques solides, suspensions, poudres ou granules pour suspensions et solutions pour administration par voie orale, à effets systémiques	7
Section VIII	Formes posologiques à libération modifiée, pour administration par voie orale	12
Section IX	Solutions pour inhalation	14
Section X	Produits injectables (solutions aqueuses ou non aqueuses, poudres, suspensions et émulsions)	16
Section XI	Solutions pour dialyses péritonéales	19
Section XII	Solutions pour hémodialyses	19
Section XIII	Produits à usage ophtalmique	20
Section XIV	Suppositoires rectaux à libération de médicaments à effets systémiques	23
Section XV	Produits à effet local pour application topique ou dentaire, ou pour administration par voie vaginale ou nasale	25
Section XVI	Produits à usage auriculaire	28
Section XVII	Autres produits	30

Annexes

- A** *Formulaire de présentation de médicaments*, Santé Canada, formulaire HPB 3011
- B** *Demande de certificat d'inscription numéroté pour médicament breveté*, formulaire HC/SC-XXZ 4093 (7-94)
- C** *Formulaire d'attestation d'une demande de DIN*
- D** *Formulaire d'attestation d'une demande de médicament de Catégorie IV*
- E** Les facteurs d'évaluation pour déterminer les exigences en matière de bioéquivalence
- F** Publications de la Direction des médicaments
- G** *Politique de la Direction des médicaments - tissus animaux : techniques d'évaluation*
- H** Direction générale de la protection de la santé, Notes n° 12 : *Infusystème Add-Vantage*
- I** Directive : Présentation informatique des données des études de biodisponibilité
- J** Glossaire

Introduction

Selon le Règlement sur les aliments et les drogues, alinéa C.01.014 il est interdit au fabricant de vendre un médicament sous forme posologique à moins qu'une identification numérique de drogue (DIN) n'ait été assignée au produit et que ce DIN n'ait pas été annulé selon l'alinéa C.01.014.6. Dans le cas de drogues nouvelles, une présentation de drogue nouvelle soumise tel que requis au Titre 8 des Règlements sur les aliments et drogues sera considérée comme une demande d'identification numérique de drogue. Lorsqu'un produit n'est pas considéré comme drogue nouvelle on réfère à la demande comme demande d'identification numérique de drogue.

Avant d'émettre une identification numérique de drogue (DIN), la Direction des médicaments exige du requérant qu'il produise des données suffisantes pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du médicament dans les conditions d'utilisation prévues. Ces mesures sont conformes aux dispositions du paragraphe 9(1) de la *Loi sur les aliments et drogues* qui se lit comme suit :

Il est interdit d'étiqueter, d'emballer, de traiter, de préparer ou de vendre une drogue - ou d'en faire la publicité - d'une manière fausse, trompeuse ou mensongère ou susceptible de créer une fausse impression quant à sa nature, sa valeur, sa quantité, sa composition, ses avantages ou sa sûreté.

La protection de la santé publique exige que la Direction des médicaments vérifie si la qualité des médicaments est suffisante pour ne pas nuire à la santé du public canadien et si un médicament donné agit de la manière prévue.

La Directive de la Direction des médicaments relative à la présentation des demandes d'identification numérique de drogue (DIN) énonce les informations habituellement nécessaires pour établir la qualité, l'innocuité et l'efficacité d'un médicament en fonction du type auquel il appartient. Outre son obligation de présenter une demande de base et de l'attester, le requérant est uniquement tenu de répondre aux exigences de la section qui s'applique au type de médicaments visé.

Définition

L'identification numérique de drogue (DIN) est un code de huit (8) chiffres qui est attribué à tous les produits pharmaceutiques dont la vente est réglementée par la *Loi sur les aliments et drogues* et son règlement d'application.

Le DIN est un code qui permet de déterminer les caractéristiques suivantes d'un produit :

- le fabricant;

- la marque nominative;
- le ou les ingrédients médicinaux;
- la concentration des ingrédients médicinaux;
- la forme posologique;
- la voie d'administration.

Il faut soumettre un dossier distinct pour tout produit dont l'un des éléments énumérés ci-dessus diffère.

Décision relative au statut de drogue nouvelle

La Direction des médicaments rendra une décision concernant le statut de drogue nouvelle pour chaque demande de DIN. Lorsqu'on attribue le statut de drogue nouvelle à un produit pharmaceutique, l'auteur de la demande en sera avisé. Autrement, l'évaluation de la demande de DIN suivra son cours.

On a préparé une liste des produits qui ont présentement le statut de drogue nouvelle. Même si cette liste **ne saurait** être exhaustive, à cause de la complexité du titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*, elle devrait tout de même permettre aux personnes qui préparent une demande d'identifier plusieurs drogues nouvelles. On peut accéder à cette liste en communiquant avec le babillard électronique.

Présentation de la demande

Une demande de DIN doit comprendre les informations suivantes :

- a) *formulaire de présentation de médicaments*, Santé Canada, formulaire HPB 3011, dûment rempli (voir l'annexe A), y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant;
- b) *Attestation d'une demande de DIN* (voir l'annexe C) ou *Attestation d'une demande de médicament de Catégorie IV* (voir l'annexe D) dûment remplie selon le cas;
- c) informations sur le type de produit en question, tel que précisé aux sections I à XVII.

L'examen des informations ainsi présentées pourrait conduire à une demande de renseignements complémentaires visant à répondre à des préoccupations particulières.

Dans les sections qui suivent l'introduction, nous énumérons les règles minimales à respecter en ce qui concerne la présentation et la teneur d'une demande de DIN, pour chaque type de produit. Chaque section comprend deux parties : A - Informations requises; B - Conditions qui déterminent les informations requises.

L'auteur de la demande n'a besoin de consulter que la section qui s'applique à son type de produit pour déterminer les exigences en matière de données.

On mettra en oeuvre une procédure de vérification après la mise sur le marché. Cette vérification aura notamment pour objet de s'assurer du respect des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de l'exactitude des données présentées aux fins de l'émission d'une DIN. Les modalités exactes de cette procédure de vérification sont en cours d'élaboration.

La communication des informations décrites dans la Directive permettra à la Direction des médicaments d'évaluer les demandes de DIN d'une manière efficace, ce qui accélérera d'autant le processus d'examen des demandes. La Politique sur la gestion des présentations de drogue s'applique aux demandes de DIN.

Champ d'application

La présente directive s'applique à tous les médicaments destinés aux humains, à l'exception des médicaments des annexes C (produits pharmaceutiques radiologiques) et D (produits biologiques) et des médicaments brevetés non assujettis à une monographie de médicament de Catégorie IV ou à une norme d'étiquetage.

Changements apportés après l'émission d'un DIN

Les changements apportés aux produits après l'émission d'un DIN doivent être conformes aux dispositions de l'alinéa C.01.014.4 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Par ailleurs, l'alinéa C.01.014.5 du même règlement dispose que *le fabricant d'une drogue doit fournir au Directeur, avant le premier octobre de chaque année et selon la forme autorisée par le Directeur, une déclaration signée par lui-même ou en son nom par une personne autorisée, attestant que tous les renseignements qu'il a présentés jusqu'alors au sujet de la drogue sont toujours exacts+.

Dans le cas des DIN délivrés sur la foi d'une démonstration de bioéquivalence, des résultats d'études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives ou d'une équivalence pharmaceutique, tout changement qui aurait une incidence sur ces paramètres rendrait inexacts les renseignements présentés auparavant au sujet de la drogue (voir alinéa C.01.014.5 du *Règlement sur les aliments et drogues*). Ainsi, de tels changements devraient être déclarés et approuvés avant de pouvoir être mis en oeuvre. Un groupe de travail a été mis sur pied afin d'élaborer des directives claires concernant les divers aspects des changements postérieurs à la délivrance du DIN.

Section I

Changement du nom ou de l'adresse du fabricant; changement du nom du produit; ou présentation à référence croisée

Section I-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. Lettre signée par l'agent responsable de la compagnie, attestant que la demande est identique en tout point à la demande originale, exception faite des aspects énumérés à la **Section I-B - Conditions** .
3. Pour les présentations à référence croisée, une lettre de la compagnie qui détient le DIN du produit commercialisé et autorisant la DGPS à consulter ses données aux fins de l'examen de la demande concernant le deuxième produit.

Section I-B Conditions

La demande sera traitée rapidement à condition qu'on n'ait apporté aucun changement au lieu de fabrication ni à l'emballage **et** à condition que tous les autres aspects de la demande soient identiques à la demande antérieure exception faite :

1. du nom ou de l'adresse du fabricant;
2. du nom du produit **ou**
3. du nom du produit et du fabricant pour les présentations à référence croisée.

Aucune autre section n'est applicable

Section II

Préparations homéopathiques

Section II-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A) dûment rempli.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Étiquetage (modèle des étiquettes canadiennes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant, conformément à la *Directive de la Direction des médicaments : Préparations homéopathiques - Préparation d'une demande d'identification numérique de drogue*.

Les sections X (produits injectables) et XIII (produits à usage ophtalmique) pourraient être applicables

Section III

Herbes médicinales traditionnelles

Section III-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Étiquetage (modèle des étiquettes canadiennes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant, conformément à la *Directive de la Direction des médicaments : Herbes médicinales traditionnelles*.

Des données supplémentaires pourraient être demandées si l'évaluation des informations fournies soulève des préoccupations.

Les sections VIII (libération modifiée), XIII (usage ophtalmique), XIV (voie rectale), XV (usage local) et XVI (usage auriculaire) pourraient être applicables

Section IV

Produits désinfectants

Section IV-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli.
2. *Attestation d'une demande de DIN* (annexe C) ou *Attestation d'une demande de médicament de Catégorie IV* (annexe D) dûment remplie, selon le cas.
3. Étiquetage (modèle des étiquettes canadiennes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant, conformément à la *Directive de la Direction des médicaments : Désinfectants*
4. Données sur l'efficacité, le cas échéant, tel que prescrit dans la *Directive de la Direction des médicaments : Désinfectants* (sauf pour les produits sujets à la Catégorie IV).

La section XIII (usage ophtalmique) pourrait être applicable

Section V

Médicaments vendus sans ordonnance, conformément à une monographie de médicament de Catégorie IV

Section V-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), ou *Demande de certificat d'inscription numéroté pour médicament breveté*, formulaire HC/SC-XXZ 4093 (7-94), selon le cas, dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de médicament de Catégorie IV* remplie (annexe D)
3. Pour les spécialités pharmaceutiques, données, tel que prescrit dans le titre 10 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Aucune autre section n'est applicable

Section VI
Médicaments vendus sans ordonnance, assujettis
à une norme d'étiquetage

Section VI-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), ou *Demande de certificat d'inscription numéroté pour médicament breveté*, formulaire HC/SC-XXZ 4093 (7-94), selon le cas, dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Lettre mentionnant le nom et la date de la norme d'étiquetage à laquelle il est fait référence et indiquant la conformité aux normes ou les écarts par rapport à ces normes et les motifs de ces écarts. En cas d'écarts, des données supplémentaires pourraient être exigées.
4. Pour les spécialités pharmaceutiques, données, tel que prescrit dans le titre 10 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Les sections VII à XVII (y compris les produits pour administration par voie orale, ou rectale, à libération modifiée, pour inhalation, à usage ophtalmique, auriculaire ou local) pourraient être applicables

Section VII

Formes posologiques solides, suspensions, poudres ou granules
pour suspensions et solutions pour administration
par voie orale, à effets systémiques

Section VII-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage canadiens, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)

3. Sous réserve des **conditions de la Section VII-B**, justifications d'une dispense ou

a) pour la bioéquivalence :

- i) description complète et données (copie-papier) relatives à l'étude sur la bioéquivalence;
- ii) données portant sur la concentration dans les liquides de l'organisme en fonction du temps, sur disquette, tel qu'indiqué dans l'annexe I: *Présentation informatique des données des études de biodisponibilité comparative*.

Prière de se reporter au document de la DGPS intitulé **Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - partie A : Formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques**, Direction générale de la protection de la santé (DGPS), Santé Canada, (N° de catalogue H42-2-56-1992). Pour les médicaments aux caractéristiques pharmacocinétiques complexes ou variables, se reporter au document intitulé **Rapport sur la biodisponibilité des formes pharmaceutiques orales des médicaments à effets systémiques. Rapport C : Rapport sur la biodisponibilité des formes pharmaceutiques orales à libération non modifiée de médicaments à effets systémiques présentant une pharmacocinétique complexe ou variable**, Direction générale de la protection de la santé, décembre 1992.

b) pour les études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives :

- i) justification de l'impossibilité d'effectuer des études de bioéquivalence;
- ii) description complète de l'étude et résultats, y compris les analyses statistiques des études pharmacodynamiques ou cliniques qui prouvent l'innocuité et l'efficacité relatives du nouveau produit par rapport au produit de référence canadien. Justifier la pertinence de la méthodologie utilisée pour évaluer les résultats cliniques. Le requérant devrait contacter le bureau compétent de la Direction générale de la protection de la santé pour en savoir plus sur les exigences relatives à ces études.

c) nom et adresse de l'installation utilisée pour effectuer les études de bioéquivalence ou les études pharmacodynamiques ou cliniques;

- d) fournir les renseignements suivants concernant le produit étudié et le produit de référence pour chacune des études de bioéquivalence ou des études pharmacodynamiques et cliniques:

Titre de l'étude :

	Produit étudié	Produit de référence
Fabricant du produit de référence		
Numéro de lot		
Taille du lot du produit étudié		
Date limite d'utilisation		

4. pour tous les médicaments de prescription et ceux vendus sans ordonnance pour lesquels on a jugé nécessaire d'obtenir des données concernant la bioéquivalence :
- a) Chimie et fabrication - exigences générales (tous les types de produits) :
- i) données quantitatives complètes sur la formulation du produit;
 - ii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour les ingrédients médicinaux (consulter les normes officinales, le cas échéant);
 - iii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour le produit fini (consulter les normes officinales, le cas échéant);
 - iv) *Certificat d'analyse* pour un lot du produit fini (celui utilisé pour les études de bioéquivalence et les études pharmacodynamiques ou cliniques, le cas échéant);
 - v) nom et adresse du fabricant (et de l'importateur, le cas échéant) du produit;
- b) Données sur la chimie et la fabrication - exigences particulières pour les produits pour lesquels on a jugé qu'il convenait de procéder à des études de bioéquivalence et à des études pharmacodynamiques ou cliniques :
- i) nom et adresse du fabricant des ingrédients médicinaux;
 - ii) formule-type originale, y compris les procédés complets de fabrication, pour un lot de taille typique;
 - iii) document attestant que le lot utilisé pour démontrer l'équivalence a été fabriqué avec les mêmes ingrédients et à l'aide d'une méthode équivalente (c.-à-d., même procédé, même

type d'équipement et mêmes principes de fonctionnement) à celle décrite en ii). Si ces conditions ne sont pas réalisées, les écarts devraient être signalés et motivés.

Section VII-B Conditions

Exclusions

Les produits suivants ne sont pas soumis aux exigences concernant la démonstration de la bioéquivalence :

1. produits de la section II : préparations homéopathiques
2. produits de la section III : herbes médicinales traditionnelles
3. produits de la section V : produits vendus sans ordonnance, conformément à une monographie de médicament de Catégorie IV
4. préparations de vitamines, minéraux ou de vitamines et minéraux

Produits vendus sans ordonnance

Les conséquences cliniques, sur l'état de santé général du patient, d'une biodisponibilité variable pour les formes posologiques solides et les suspensions administrées par voie orale, les poudres ou granules pour suspensions et les solutions pour administration par voie orale à effets systémiques contenant des médicaments vendus sans ordonnance sont **en règle générale** moins importantes. Pour cette raison, des données sur la bioéquivalence ne seront exigées que si, après examen de tous les facteurs pertinents indiqués à l'annexe E, il est jugé utile de procéder à de telles études sur la foi des risques posés.

Pour les produits vendus sans ordonnance, le requérant devra procéder à une évaluation de la nécessité d'obtenir des données sur la biodisponibilité. Toutefois, si cette évaluation conclut à l'inutilité de telles données, le requérant **ne sera pas tenu** de soumettre les résultats de l'évaluation ni les justifications, sauf sur demande expresse.

Produits de prescription

La démonstration de la bioéquivalence est **généralement** exigée pour les formes posologiques solides et les suspensions administrées par voie orale, les poudres ou granules pour suspensions et les solutions pour administration par voie orale à effets systémiques contenant des médicaments de prescription. Cette exigence est due à la nature des ingrédients, aux maladies traitées et à l'importance clinique des différences en matière de biodisponibilité.

Le requérant pourra demander à être dispensé de la démonstration de bioéquivalence pour les médicaments de prescription. Il devra justifier sa demande en s'appuyant sur des principes scientifiques.

Dispense de la démonstration de bioéquivalence

Une dispense peut être accordée pour les études de bioéquivalence dans les cas suivants :

1. concentrations différentes d'une même forme posologique, produite par le même fabricant, si le produit répond aux exigences suivantes :
 - a) la bioéquivalence d'une des concentrations du produit et du produit de référence canadien a été démontrée;
 - b) les autres concentrations présentent des proportions d'ingrédients médicinaux et non-médicinaux comparables à celles de la concentration qui a fait l'objet de l'étude de bioéquivalence; **et**
 - c) toutes les concentrations du produit présentent des profils de dissolution équivalents.

Nota : Une telle dispense ne sera pas normalement accordée pour des concentrations différentes d'ingrédients médicinaux dont on sait qu'elles présentent des caractéristiques pharmacocinétiques non linéaires.

2. préparations orales inassimilables. L'inassimilabilité étant une notion relative, les exigences relatives à la bioéquivalence seront déterminées cas par cas.
3. solutions orales, élixirs, sirops et autres préparations solubilisées du genre contenant les mêmes ingrédients dans les mêmes concentrations que le produit de référence canadien et ne contenant aucun ingrédient connu pour influencer sensiblement sur l'absorption des ingrédients médicinaux.
4. justification fournie par le requérant fondée sur l'évaluation visant à déterminer les exigences en matière de bioéquivalence.

Évaluation pour déterminer les exigences en matière de bioéquivalence

Il conviendra d'examiner les facteurs indiqués à l'annexe E lors de l'évaluation d'un produit donné et de les inclure dans toute justification fournie à l'appui d'une demande de dispense de la démonstration de bioéquivalence.

La section VI (médicaments vendus sans ordonnance, assujettis à une norme d'étiquetage) pourrait être applicable

Section VIII

Formes posologiques à libération modifiée, pour administration par voie orale

Section VIII-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Sous réserve des **conditions de la Section VIII-B**, justifications d'une dispense **ou**
 - a) description complète et données (copie-papier) relatives à l'étude sur la bioéquivalence conduites conformément aux directives de la Direction des médicaments; prière de consulter le document intitulé **Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - partie B : Formes pharmaceutiques orales à libération modifiée de médicaments à effets systémiques; 1992 (N° de catalogue H42-2/56-1-1993)*;
 - b) données portant sur la concentration dans les liquides de l'organisme en fonction du temps, sur disquette, tel qu'indiqué dans l'annexe I: *Présentation informatique des données des études de biodisponibilité comparative*.
 - c) Dans les cas où il est impossible de satisfaire aux normes de bioéquivalence, il convient de procéder à des études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives du nouveau produit et du produit de référence canadien et de fournir les données suivantes :
 - i) justification de la pertinence des études pharmacodynamiques et cliniques;
 - ii) description complète de l'étude et résultats, y compris les analyses statistiques des études pharmacodynamiques ou cliniques qui prouvent l'innocuité et l'efficacité relatives du nouveau produit par rapport au produit de référence canadien.
 - iii) justification de la pertinence de la méthodologie utilisée pour évaluer les résultats cliniques. Le requérant devrait contacter le bureau compétent de la Direction générale de la protection de la santé pour en savoir plus sur les exigences relatives à ces études.
 - d) nom et adresse de l'installation utilisée pour effectuer les études de bioéquivalence ou les études pharmacodynamiques ou cliniques;

- e) fournir les renseignements suivants concernant le produit étudié et le produit de référence pour chacune des études de bioéquivalence ou des études pharmacodynamiques et cliniques:

Titre de l'étude :

	Produit étudié	Produit de référence
Fabricant du produit de référence		
Numéro de lot		
Taille du lot du produit étudié		
Date limite d'utilisation		

4. Chimie et fabrication - exigences particulières pour les produits pour lesquels on a jugé qu'il convenait de procéder à des études de bioéquivalence et à des études pharmacodynamiques ou cliniques:
- données quantitatives complètes sur la formulation du produit;
 - spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour les ingrédients médicinaux (consulter les normes officinales, le cas échéant);
 - spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour le produit fini (consulter les normes officinales, le cas échéant);
 - Certificat d'analyse* pour un lot du produit fini (celui utilisé pour les études de bioéquivalence et les études pharmacodynamiques ou cliniques, le cas échéant);
 - nom et adresse du fabricant (et de l'importateur, le cas échéant) du produit;
 - nom et adresse du fabricant des ingrédients médicinaux;
 - formule-type originale, y compris les procédés complets de fabrication, pour un lot de taille typique;
 - document attestant que le lot utilisé pour démontrer l'équivalence a été fabriqué avec les mêmes ingrédients et à l'aide d'une méthode équivalente (c.-à-d., même procédé, même type d'équipement et mêmes principes de fonctionnement) à celle décrite en (g). Si ces conditions ne sont pas réalisées, les écarts devraient être signalés et motivés.

Section VIII-B Conditions

Les vitamines, les minéraux et les produits de vitamines, de minéraux et de vitamines/minéraux sont dispensés de la démonstration de bioéquivalence.

La section VI (médicaments vendus sans ordonnance, assujettis à une norme d'étiquetage) pourrait être applicable

Section IX

Solutions pour inhalation

Section IX-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Sous réserve des **conditions de la Section IX-B** :
 - a) résultats des essais comparatifs entre le produit du requérant et le produit de référence canadien, y compris la composition chimique et les propriétés physiques appropriées telles que la densité, la tension superficielle et l'indice de réfraction;
 - b) résultats des études comparatives de la distribution de taille des gouttelettes entre le produit du requérant et le produit de référence canadien;
 - c) dépendant les résultats de a) et b), si les études pharmacodynamique ou cliniques comparatives sont requises:
 - i) description complète de l'étude et résultats, y compris les analyses statistiques d'études pharmacodynamique ou cliniques qui prouvent l'innocuité et l'efficacité relatives du nouveau produit par rapport au produit de référence canadien
 - ii) justification de la pertinence de la méthodologie utilisée pour évaluer les résultats clinique. Le requérant devrait contacter le bureau compétent de la Direction générale de la protection de la santé pour en savoir plus sur les exigences relatives à les études
 - iii) nom et adresse de l'installation utilisée pour effectuer les études pharmacodynamique ou cliniques;

- d) fournir les renseignements suivants concernant le produit étudié et le produit de référence pour chacune des études comparatives:

Titre de l'étude :

	Produit étudié	Produit de référence
Fabricant du produit de référence		
Numéro de lot		
Taille du lot du produit étudié		
Date limite d'utilisation		

4. pour toutes les produits :

- a) données quantitatives complètes sur la formulation du produit;
- b) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour les ingrédients médicinaux (consulter les normes officinales, le cas échéant);
- c) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour le produit fini (consulter les normes officinales, le cas échéant);
- d) *Certificat d'analyse* pour un lot du produit fini (celui utilisé pour les études pharmacodynamiques ou cliniques, le cas échéant);
- e) nom et adresse du fabricant des ingrédients médicinaux;
- f) nom et adresse du fabricant (et de l'importateur, le cas échéant) du produit;
- g) formule-type originale pour un lot de taille typique et procédés complets de fabrication, y compris, le cas échéant, toutes les étapes essentielles pour assurer la stérilité du produit (méthodes de remplissage et de stérilisation, stérilisation du matériel d'emballage et contrôles en cours de fabrication);
- h) document attestant que le lot utilisé pour démontrer l'équivalence a été fabriqué avec les mêmes ingrédients et à l'aide d'une méthode équivalente (c.-à-d., même procédé, même type d'équipement et mêmes principes de fonctionnement) à celle décrite en (g). Si ces conditions ne sont pas réalisées, les écarts devraient être signalés et motivés.

Section IX-B Conditions

Si la formulation du produit du requérant (combinaison et proportions des ingrédients médicinaux ou non médicinaux) est identique à celle du produit de référence canadien, des études comparatives du produit du requérant et du produit de référence devraient être conduites.

Si la préparation des deux produits diffère, on considère que le produit du requérant est assujéti aux dispositions du titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

La section VI (médicaments vendus sans ordonnance, assujéti à une norme d'étiquetage) pourrait être applicable

Section X

Produits injectables (solutions aqueuses ou non aqueuses, poudres, suspensions et émulsions)

Section X-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Sous réserve des **conditions de la Section X-B**, justifications d'une dispense **ou**
 - a) preuve que la formulation du produit du requérant était identique ou équivalente à celle du produit canadien de référence;
 - ou** b) études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives :
 - i) description complète de l'étude et résultats, y compris les analyses statistiques des études pharmacodynamiques ou cliniques qui prouvent l'innocuité et l'efficacité relatives du nouveau produit par rapport au produit de référence canadien;
 - ii) justification de la pertinence de la méthodologie utilisée pour évaluer les résultats cliniques. Le requérant devrait contacter le bureau compétent de la Direction générale de la protection de la santé pour en savoir plus sur les exigences relatives à ces études;
 - iii) nom et adresse de l'installation utilisée pour effectuer les études pharmacodynamiques ou cliniques;

- iv) fournir les renseignements suivants concernant le produit étudié et le produit de référence pour chacune des études pharmacodynamiques et cliniques :

Titre de l'étude :

	Produit étudié	Produit de référence
Fabricant du produit de référence		
Numéro de lot		
Taille du lot du produit étudié		
Date limite d'utilisation		

4. pour tous les produits injectables :

- a) Chimie et fabrication - exigences générales (tous les types de produits) :

- i) données quantitatives complètes sur la formulation du produit;
- ii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour les ingrédients médicinaux (consulter les normes officinales, le cas échéant);
- iii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour le produit fini (consulter les normes officinales, le cas échéant);
- iv) procédés de fabrication ou formule-type originale à utiliser pour fabriquer le produit, y compris les étapes essentielles pour assurer la stérilité et la nature apyrogène du produit (p. ex., méthodes de remplissage et de stérilisation, stérilisation et dépyrogénéation des éléments de l'emballage et contrôles en cours de fabrication;
- v) dans le cas d'un produit injectable qui vient en contact avec la fermeture élastomère, confirmation que le produit satisfait à l'épreuve USP <381> applicable aux fermetures élastomères pour injections. Confirmer en plus à l'aide d'un certificat du fabricant que les bouchons ne contiennent pas de 2-mercaptobenzoïthiazole (2-MCBT, 2-MBT) ni des substances apparentées (telles que les thiazoles, mercaptobenzoïmidazoles) et que les nitrosamines ou autres additifs toxiques bien connus ne font pas partie de la composition des bouchons. À titre de solution de

rechange, fournir une lettre d'autorisation ouvrant accès à la fiche maîtresse du produit, à la Direction générale de la protection de la santé.

- vi) pour l'infusystème Add-Vantage injectable, communiquer les renseignements selon les lignes directrices énoncées dans les Notes n° 12 *L'infusystème Add-Vantage* (annexe H)
 - vii) *Certificat d'analyse* pour un lot du produit fini (celui utilisé pour les études pharmacodynamiques et cliniques, le cas échéant);
 - viii) nom et adresse du fabricant (et de l'importateur, le cas échéant) du produit;
- b) Données sur la chimie et la fabrication - exigences particulières pour les produits pour lesquels on a jugé qu'il convenait de procéder à des études pharmacodynamiques ou cliniques:
- i) nom et adresse du fabricant des ingrédients médicinaux;
 - ii) document attestant que le lot utilisé pour démontrer l'équivalence a été fabriqué avec les mêmes ingrédients et à l'aide d'une méthode équivalente (c.-à-d., même procédé, même type d'équipement et mêmes principes de fonctionnement) à celle décrite ci-haut en 4 a) iv)). Si ces conditions ne sont pas réalisées, les écarts devraient être signalés et motivés.

Section X-B Conditions

À moins que la formulation du produit du requérant (combinaison et proportions des ingrédients médicinaux ou non médicinaux) ne soit **identique** ou équivalente, du point de vue pharmaceutique, à celle du produit de référence canadien, des études comparatives pharmacodynamique et cliniques établissant l'innocuité et l'efficacité du produit du requérant et du produit de référence canadien devraient être effectuées.

Le requérant pourra demander une dispense de la démonstration d'équivalence. Il devra fonder sa demande sur des motifs scientifiques. Tous les facteurs pertinents doivent être considérés.

La section VI (médicaments vendus sans ordonnance, assujettis à une norme d'étiquetage) pourrait être applicable

SECTION XI

Solutions pour dialyses péritonéales

Section XI-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Données quantitatives complètes sur la formulation du produit
4. Spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour les ingrédients médicinaux (consulter les normes officinales, le cas échéant);
5. Spécifications et valeurs limites des tests de stérilité et d'apyrogénicité et description des méthodes d'analyse du produit fini (consulter les normes officinales, le cas échéant);
6. Instructions de fabrication et formule-type à utiliser pour la fabrication du produit. Indiquer les étapes essentielles pour assurer la stérilité et la nature apyrogène du produit (méthodes de remplissage et de stérilisation, stérilisation et dépyrogénéation des éléments de l'emballage, contrôles en cours de fabrication);
7. *Certificat d'analyse* d'un lot du produit fini.

Aucune autre section n'est applicable

SECTION XII

Solutions pour hémodialyses

Section XII-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Données quantitatives complètes sur la formulation du produit

4. Spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour les ingrédients médicinaux (consulter les normes officinales, le cas échéant);
5. Spécifications et valeurs limites des tests d'apyrogénicité (et de stérilité, le cas échéant) et description des méthodes d'analyse du produit fini (consulter les normes officinales, le cas échéant);
6. *Certificat d'analyse* d'un lot du produit fini.
7. Instructions de fabrication et formule-type à utiliser pour la fabrication du produit. Indiquer les étapes essentielles pour assurer la nature apyrogène (et la stérilité, le cas échéant) du produit (méthodes de remplissage et de stérilisation, stérilisation et dépyrogénéation des éléments de l'emballage, contrôles en cours de fabrication);

Aucune autre section n'est applicable

SECTION XIII

Produits à usage ophtalmique

Section XIII-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Sous réserve des **conditions de la Section XIII-B**, justifications d'une dispense **ou**
 - a) preuve que la formulation du produit du requérant est identique ou équivalente à celle du produit de référence canadien;
 - b) études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives :
 - i) description complète de l'étude et résultats, y compris les analyses statistiques des études pharmacodynamiques ou cliniques qui prouvent l'innocuité et l'efficacité relatives du nouveau produit par rapport au produit de référence canadien. Inclure une justification de la pertinence de la méthodologie utilisée pour évaluer les résultats cliniques. Le requérant devrait contacter le bureau compétent de la Direction générale de la protection de la santé pour en savoir plus sur les exigences relatives à ces études.

- ii) nom et adresse de l'installation utilisée pour effectuer les études pharmacodynamiques ou cliniques;
- iii) fournir les renseignements suivants concernant le produit étudié et le produit de référence pour chacune des études pharmacodynamiques et cliniques :

Titre de l'étude :

	Produit étudié	Produit de référence
Fabricant du produit de référence		
Numéro de lot		
Taille du lot du produit étudié		
Date limite d'utilisation		

4. pour tous les produits à usage ophtalmique :

a) Chimie et fabrication - exigences générales (tous les types de produits) :

- i) données quantitatives complètes sur la formulation du produit;
- ii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour les ingrédients médicinaux (consulter les normes officinales, le cas échéant);
- iii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour le produit fini (consulter les normes officinales, le cas échéant);
- iv) procédés de fabrication ou formule-type originale à utiliser pour fabriquer le produit, y compris les étapes essentielles pour assurer la stérilité et la nature apyrogène du produit (p. ex., méthodes de remplissage et de stérilisation, stérilisation et dépyrogénéation des éléments de l'emballage et contrôles en cours de fabrication);
- v) *Certificat d'analyse* pour un lot du produit fini (celui utilisé pour les études pharmacodynamiques ou cliniques, le cas échéant);
- vi) nom et adresse du fabricant (et de l'importateur, le cas échéant) du produit;

b) Données sur la chimie et la fabrication - exigences particulières pour les produits pour lesquels on a jugé qu'il convenait de procéder à des études pharmacodynamiques ou cliniques:

- i) nom et adresse du fabricant des ingrédients médicinaux;

- ii) document attestant que le lot utilisé pour démontrer l'équivalence a été fabriqué avec les mêmes ingrédients et à l'aide d'une méthode équivalente (c.-à-d., même procédé, même type d'équipement et mêmes principes de fonctionnement) à celle décrite ci-haut en 4 a) iv)). Si ces conditions ne sont pas réalisées, les écarts devraient être signalés et motivés.

Section XIII-B Conditions

Exclusions

Les produits suivants sont dispensés de l'évaluation destinée à déterminer les exigences d'équivalence :

1. larmes artificielles;
2. lave-yeux;
3. solutions pour lentilles cornéennes.

Produits vendus sans ordonnance

Les conséquences cliniques, sur l'état de santé général du patient, de variabilité entre les produits pour les produits à usage ophtalmique contenant des médicaments vendus sans ordonnance sont **en règle générale** moins importantes. Pour cette raison, des données sur les études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives ne seront exigées que si, après examen de tous les facteurs pertinents, il est jugé utile de procéder à de telles études sur la foi des risques posés.

Pour les produits vendus sans ordonnance, le requérant devra procéder à une évaluation de la nécessité d'obtenir des données sur l'équivalence. Toutefois, si cette évaluation conclut à l'inutilité de telles données, le requérant **ne sera pas tenu** de soumettre les résultats de l'évaluation ni les justifications, sauf sur demande expresse.

Produits de prescription

À moins que le produit du requérant ne présente **la même** formulation (combinaison et proportions des ingrédients médicinaux et non médicinaux) ou qu'il ne soit **équivalent, du point de vue pharmaceutique** au produit de référence canadien, il conviendra de procéder à des études pharmacodynamiques et cliniques comparatives du produit nouveau et du produit de référence.

Le requérant pourra demander à être exempté de la démonstration de bioéquivalence pour les médicaments de prescription. Il devra justifier sa demande en s'appuyant sur des principes scientifiques. Tous les facteurs pertinents doivent être considérés.

La section VI (médicaments vendus sans ordonnance assujettis à une norme d'étiquetage) pourrait être applicable

SECTION XIV

Suppositoires rectaux à libération de médicaments à effets systémiques

Section XIV-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Sous réserve des **conditions de la Section XIV-B**, justifications d'une dispense **ou**
 - a) pour la bioéquivalence :
 - i) description complète et données (copie-papier) relatives à l'étude sur la bioéquivalence;
 - ii) données portant sur la concentration dans les liquides de l'organisme en fonction du temps, sur disquette, tel qu'indiqué dans l'annexe I: *Présentation informatique des données des études de biodisponibilité comparative*.
 - b) pour les études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives :
 - i) justification de l'impossibilité de conduire des études de bioéquivalence;
 - ii) description complète de l'étude et résultats, y compris les analyses statistiques des études pharmacodynamiques ou cliniques qui prouvent l'innocuité et l'efficacité relatives du nouveau produit par rapport au produit de référence canadien.
 - iii) justification de la pertinence de la méthodologie utilisée pour évaluer les résultats cliniques. Le requérant devrait contacter le bureau compétent de la Direction générale de la protection de la santé pour en savoir plus sur les exigences relatives à ces études.
 - c) nom et adresse de l'installation utilisée pour effectuer les études de bioéquivalence ou les études pharmacodynamiques ou cliniques;

- d) fournir les renseignements suivants concernant le produit étudié et le produit de référence pour chacune des études de bioéquivalence ou des études pharmacodynamiques et cliniques:

Titre de l'étude :

	Produit étudié	Produit de référence
Fabricant du produit de référence		
Numéro de lot		
Taille du lot du produit étudié		
Date limite d'utilisation		

4. pour tous les suppositoires rectaux à libération de médicaments à effets systématiques:
- a) Chimie et fabrication - exigences générales (tous les types de produits) :
- i) données quantitatives complètes sur la formulation du produit;
 - ii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour les ingrédients médicinaux (consulter les normes officinales, le cas échéant);
 - iii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour le produit fini (consulter les normes officinales, le cas échéant);
 - iv) *Certificat d'analyse* pour un lot du produit fini (celui utilisé pour les études de bioéquivalence et les études pharmacodynamiques ou cliniques, le cas échéant);
 - v) nom et adresse du fabricant (et de l'importateur, le cas échéant) du produit;
- b) Données sur la chimie et la fabrication - exigences particulières pour les produits pour lesquels on a jugé qu'il convenait de procéder à des études de bioéquivalence et à des études pharmacodynamiques ou cliniques :
- i) nom et adresse du fabricant des ingrédients médicinaux;
 - ii) formule-type originale, y compris les procédés complets de fabrication, pour un lot de taille typique;
 - iii) document attestant que le lot utilisé pour démontrer l'équivalence a été fabriqué avec les mêmes ingrédients et à l'aide d'une méthode équivalente (c.-à-d., même procédé, même type d'équipement et mêmes principes de fonctionnement) à celle décrite en ii). Si ces conditions ne sont pas réalisées, les écarts devraient être signalés et motivés.

Section XIV-B Conditions

Les études sur la bioéquivalence ou des études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives du produit du requérant et du produit canadien de référence sont nécessaires à moins que le fabricant puisse en prouver l'inutilité en se basant sur des principes scientifiques. Tous les facteurs pertinents doivent être considérés.

La section VI (médicaments vendus sans ordonnance, assujettis à une norme d'étiquetage) pourrait être applicable

SECTION XV

Produits à effet local pour application topique ou dentaire, ou pour administration par voie vaginale ou nasale**

Section XV-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Sous réserve des **conditions de la Section XV-B**, justifications d'une dispense **ou**
 - a) pour les études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives :
 - i) description complète de l'étude et résultats, y compris les analyses statistiques des études pharmacodynamiques ou cliniques qui prouvent l'innocuité et l'efficacité relatives du nouveau produit par rapport au produit de référence canadien.
 - ii) justification de la pertinence de la méthodologie utilisée pour évaluer les résultats cliniques. Le requérant devrait contacter le bureau compétent de la Direction générale de la protection de la santé pour en savoir plus sur les exigences relatives à ces études.

** les préparations dentaires pour usage oral topique sur les membranes muqueuses et les surfaces dentaires interne et externe

- iii) nom et adresse de l'installation utilisée pour effectuer les études pharmacodynamiques ou cliniques;

- iv) fournir les renseignements suivants concernant le produit étudié et le produit de référence pour chacune des études pharmacodynamiques et cliniques :

Titre de l'étude :

	Produit étudié	Produit de référence
Fabricant du produit de référence		
Numéro de lot		
Taille du lot du produit étudié		
Date limite d'utilisation		

4. pour tous les médicaments de prescription et ceux vendus sans ordonnance pour lesquels on a jugé nécessaire de procéder à des études pharmacodynamiques ou cliniques :
- a) Chimie et fabrication - exigences générales (tous les types de produits) :
- i) données quantitatives complètes sur la formulation du produit;
 - ii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour les ingrédients médicinaux (consulter les normes officinales, le cas échéant);
 - iii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour le produit fini (consulter les normes officinales, le cas échéant);
 - iv) *Certificat d'analyse* pour un lot du produit fini (celui utilisé pour les études pharmacodynamiques ou cliniques, le cas échéant);
 - v) nom et adresse du fabricant (et de l'importateur, le cas échéant) du produit;
- b) Données sur la chimie et la fabrication - exigences particulières pour les produits pour lesquels on a jugé qu'il convenait de procéder à des études pharmacodynamiques ou cliniques :
- i) nom et adresse du fabricant des ingrédients médicinaux;
 - ii) formule-type originale, y compris les procédés complets de fabrication, pour un lot de taille typique;
 - iii) document attestant que le lot utilisé pour démontrer l'équivalence a été fabriqué avec les mêmes ingrédients et à l'aide d'une méthode équivalente (c.-à-d., même procédé,

même type d'équipement et mêmes principes de fonctionnement) à celle décrite en ii).
Si ces conditions ne sont pas réalisées, les écarts devraient être signalés et motivés.

Section XV-B Conditions

Exclusions

Les études pharmacodynamiques ou cliniques ne sont pas exigées pour les produits simples tels que les solutions contenant les ingrédients médicinaux dans un solvant qui ne contient pas d'ingrédients non médicinaux pouvant influencer sur la pénétration ou l'absorption du médicament.

Produits vendus sans ordonnance

Les conséquences cliniques, sur l'état de santé général du patient, de variabilité entre les produits pour les produits à effet local pour application dermique ou dentaire ou pour administration par voie vaginale ou nasale et qui contiennent des médicaments vendus sans ordonnance sont **en règle générale** moins importantes. Pour cette raison, des données sur les études pharmacodynamique ou cliniques comparatives ne seront exigées que si, après examen de tous les facteurs pertinents, il est jugé utile de procéder à de telles études sur la foi des risques posés.

Pour les produits vendus sans ordonnance, le requérant devra procéder à une évaluation de la nécessité d'obtenir des données sur l'équivalence. Toutefois, si cette évaluation conclut à l'inutilité de telles données, le requérant **ne sera pas tenu** de soumettre les résultats de l'évaluation ni les justifications, sauf sur demande expresse.

Produits de prescription

Les études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives du produit du requérant et du produit canadien de référence sont nécessaires pour tous les produits de prescription à moins que le fabricant puisse en prouver l'inutilité en se basant sur des principes scientifiques. Tous les facteurs pertinents doivent être considérés. Les résultats cliniques des études doivent prouver l'efficacité du produit. On pourra dans certains cas envisager de remplacer les études cliniques par des modèles de remplacement. À l'heure actuelle, il n'existe qu'un seul modèle acceptable à cette fin : l'épreuve de vasoconstriction utilisée pour comparer les stéroïdes à usage local.

La section VI (médicaments vendus sans ordonnance, assujettis à une norme d'étiquetage) pourrait être applicable

Section XVI

Produits à usage auriculaire

Section XVI-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Sous réserve des **conditions de la Section XVI-B**, justifications d'une dispense **ou**
 - a) preuve que la formulation du produit du requérant est identique ou équivalente à celle du produit de référence canadien;
 - ou** b) études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives :
 - i) description complète de l'étude et résultats, y compris les analyses statistiques des études pharmacodynamiques ou cliniques qui prouvent l'innocuité et l'efficacité relatives du nouveau produit par rapport au produit de référence canadien. Inclure une justification de la pertinence de la méthodologie utilisée pour évaluer les résultats cliniques. Le requérant devrait contacter le bureau compétent de la Direction générale de la protection de la santé pour en savoir plus sur les exigences relatives à ces études.
 - ii) nom et adresse de l'installation utilisée pour effectuer les études pharmacodynamiques ou cliniques;
 - iii) fournir les renseignements suivants concernant le produit étudié et le produit de référence pour chacune des études pharmacodynamiques et cliniques :

Titre de l'étude :

	Produit étudié	Produit de référence
Fabricant du produit de référence		
Numéro de lot		
Taille du lot du produit étudié		
Date limite d'utilisation		

4. pour tous les médicaments de prescription et ceux vendus sans ordonnance pour lesquels on a jugé nécessaire de procéder à des études pharmacodynamiques ou cliniques :
 - a) Chimie et fabrication - exigences générales (tous les types de produits) :

- i) données quantitatives complètes sur la formulation du produit;
 - ii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour les ingrédients médicinaux (consulter les normes officinales, le cas échéant);
 - iii) spécifications et valeurs limites, ainsi qu'une description des méthodes d'analyse pour le produit fini (consulter les normes officinales, le cas échéant);
 - iv) *Certificat d'analyse* pour un lot du produit fini (celui utilisé pour les études pharmacodynamiques ou cliniques, le cas échéant);
 - v) nom et adresse du fabricant (et de l'importateur, le cas échéant) du produit;
- b) Données sur la chimie et la fabrication - exigences particulières pour les produits pour lesquels on a jugé qu'il convenait de procéder à des études pharmacodynamiques ou cliniques :
- i) nom et adresse du fabricant des ingrédients médicinaux;
 - ii) formule-type originale, y compris les procédés complets de fabrication, pour un lot de taille typique;
 - iii) document attestant que le lot utilisé pour démontrer l'équivalence a été fabriqué avec les mêmes ingrédients et à l'aide d'une méthode équivalente (c.-à-d., même procédé, même type d'équipement et mêmes principes de fonctionnement) à celle décrite en ii). Si ces conditions ne sont pas réalisées, les écarts devraient être signalés et motivés.

Section XVI-B Conditions

Produits vendus sans ordonnance

Les conséquences cliniques, sur l'état de santé général du patient, de variabilité entre les produits pour les produits à usage auriculaire qui contiennent des médicaments vendus sans ordonnance sont **en règle générale** moins importantes. Pour cette raison, des données sur les études pharmacodynamiques ou cliniques comparatives ne seront exigées que si, après examen de tous les facteurs pertinents, il est jugé utile de procéder à de telles études sur la foi des risques posés.

Pour les produits vendus sans ordonnance, le requérant devra procéder à une évaluation de la nécessité d'obtenir des données sur l'équivalence. Toutefois, si cette évaluation conclut à l'inutilité de telles données, le requérant **ne sera pas tenu** de soumettre les résultats de l'évaluation ni les justifications, sauf sur demande expresse.

Produits de prescription

À moins que le produit du requérant ne présente **la même** formulation (combinaison et proportions des ingrédients médicinaux et non médicinaux) ou qu'il ne soit **équivalent, du point de vue**

pharmaceutique au produit de référence canadien, il conviendra de procéder à des études pharmacodynamiques et cliniques comparatives du produit nouveau et du produit de référence.

Le requérant pourra demander à être exempté de la démonstration d'équivalence pour les médicaments de prescription. Il devra justifier sa demande en s'appuyant sur des principes scientifiques. Tous les facteurs pertinents doivent être considérés.

La section VI (médicaments vendus sans ordonnance, assujettis à une norme d'étiquetage) pourrait être applicable

Section XVII

Autres produits

Section XVII-A Informations requises

1. *Formulaire de présentation de médicaments*, HPB 3011 (annexe A), dûment rempli, y compris un modèle des étiquettes et des renseignements d'ordonnance ou du prospectus d'emballage, le cas échéant.
2. *Attestation d'une demande de DIN* dûment remplie (annexe C)
3. Les exigences supplémentaires seront déterminées au cas par cas. Elles seront compilées et publiées dans une mise à jour de la présente directive.

ANNEXE A

Formulaire de présentation de médicaments Santé Canada, formulaire HPB 3011

On peut se procurer des formulaires de présentation de médicaments sur notre site web à l'adresse sui vante:

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/form/hc3011_sc3011-fra.php

Téléphone: 613-941-0838
Télécopie: 613-941-7284

le 22 février 1995

Nota: Le 24 janvier 1998, d'un préavis indiquant son intention d'abroger le titre 10 du Règlement sur les aliments et drogues, sous le régime duquel sont actuellement délivrés les certificats d'inscription numérotés pour les spécialités pharmaceutiques. (Annexe 979)

ANNEXE B

Demande de Certificat d'Inscription numéroté pour Médicament Breveté Santé Canada, formulaire HC/SC-XXZ 4093 (7-94)

On peut se procurer des formulaires de présentation de médicaments à la :

Division de l'administration des présentations et déclarations
Direction des médicaments
1620 rue Scott
Suite 14
Ottawa, Ontario K1A 0L2

ANNEXE C

Formulaire d'attestation d'une demande de DIN

le 22 février 1995

Attestation d'une demande de DIN

Nous certifions par la présente que : **Nom du produit:** _____

1. Les informations et les données présentées à l'appui de la présente demande sont complètes et exactes et, lorsqu'elles sont résumées, qu'elles représentent correctement les informations et le matériel auxquels elle font référence.
2. Le produit sera fabriqué conformément aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) prescrites au titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues*.
3. Les données sur la stabilité confirmeront la date limite d'utilisation du produit indiquée sur l'étiquette. En outre, les deux premiers lots fabriqués feront l'objet d'un contrôle de la stabilité conforme aux exigences des Bonnes pratiques de fabrication.
4. Pour les produits injectables et les préparations à usage ophtalmique, le contenant répondra aux normes appropriées USP<661> ou BP (Annexe XIX).
5. Le produit **ne contient aucun** des ingrédients suivants :
 - a) phénacétine en combinaison avec un sel ou un dérivé de l'acide salicylique;
 - b) oxyphénisatine;
 - c) acétate d'oxyphénisatine;
 - d) phénisatine;
 - e) strychnine ou n'importe quel de ses sels;
 - f) extraits ou teintures de :
 - i) *Strychnos nux vomica*
 - ii) *Strychnos ignatii*
 - ii) une espèce du genre *Strychnos* contenant de la strychnine, différente des espèces mentionnées aux alinéas i) et ii) ci-dessus;
 - g) méthapyrilène ou n'importe quel de ses sels;
 - h) échimidine ou n'importe quel de ses sels;
 - i) n'importe laquelle des plantes suivantes ou extraits ou teintures tirées de ces plantes :
 - i) *Symphytum asperum*
 - ii) *Symphytum X uplandicum*
 - iii) toute autre espèce végétale contenant de l'échimidine;
 - j) chloroforme
 - k) arsenic et ses sels et ses dérivés
 - l) salicylate de méthyle (comme ingrédient médicinal dans un médicament pour usage interne)
 - m) mercure ou sel ou dérivé du mercure, sauf pour les médicaments des catégories suivantes :
 - i) médicaments à usage ophtalmique ou destinés à être utilisés autour des yeux;
 - ii) médicaments pour administration par voie nasale;
 - iii) médicaments pour administration par voie auriculaire;

- iv) médicaments pour administration par voie parentérale, dans un contenant multi-doses; dans lesquels le mercure ou les sels ou dérivés du mercure jouent un rôle d'agent de conservation, à condition que le fabricant ou l'importateur ait fourni au Directeur la preuve que cette méthode est la seule qui puisse garantir la stérilité ou la stabilité du médicament.
6. Le produit ne contient aucun colorant, exception faite de ceux énumérés à l'alinéa C.01.040.2 du *Règlement sur les aliments et drogues* (cette restriction ne s'applique pas aux désinfectants pour surfaces dures ou pour instruments).
7. Si le produit contient des tissus animaux ou si de tels tissus ont été utilisés lors d'une étape intermédiaire de sa fabrication, les informations requises ont été fournies (*voir la politique de la Direction des médicaments - tissus animaux : techniques d'évaluation, Annexe G*).
8. Le produit a fait l'objet d'une évaluation visant à déterminer l'utilité de procéder à des études de bioéquivalence ou à des études pharmacodynamiques ou cliniques. Le cas échéant, les résultats de telles études ont été présentés. Les produits suivants sont dispensés de cette évaluation :
- préparations homéopathiques;
 - herbes médicinales traditionnelles;
 - désinfectants;
 - vitamines, minéraux, ou préparations de vitamines et de minéraux;
 - médicaments vendus sans ordonnance, conformément à une monographie normalisée de spécialité pharmaceutique;
 - médicaments vendus sans ordonnance, assujettis à une norme d'étiquetage dans laquelle il est précisé que l'évaluation de la biodisponibilité n'est pas obligatoire pour la demande de DIN;
 - produits pour dialyses péritonéales;
 - produits pour hémodialyses;
 - solutions pour lentilles cornéennes;
 - larmes artificielles;
 - lave-yeux;
9. Signature de l'agent responsable de la compagnie certifiant l'exactitude des renseignements fournis dans le présent document.

_____	_____
Signature	Date
_____	_____
Nom	Titre
_____	_____
Compagnie	Nom du produit

ANNEXE D

Formulaire d'attestation d'une demande de médicament de Catégorie IV

Attestation d'une demande de médicament de Catégorie IV

Nous certifions par la présente que : **Nom du produit:** _____

1. Les informations et les données présentées à l'appui de la présente demande sont complètes et exactes et, lorsqu'elles sont résumées, qu'elles représentent correctement les informations et le matériel auxquels elle font référence.
2. Le produit sera fabriqué conformément aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) prescrites au titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues*.
3. Les données sur la stabilité confirmeront la date limite d'utilisation du produit indiquée sur l'étiquette. En outre, les deux premiers lots fabriqués feront l'objet d'un contrôle de la stabilité conforme aux exigences des Bonnes pratiques de fabrication.
4. Le produit **ne contient aucun** des ingrédients suivants :
 - a) phénacétine en combinaison avec un sel ou un dérivé de l'acide salicylique;
 - b) oxyphénisatine;
 - c) acétate d'oxyphénisatine;
 - d) phénisatine;
 - e) strychnine ou n'importe quel de ses sels;
 - f) extraits ou teintures de :
 - i) *Strychnos nux vomica*
 - ii) *Strychnos ignatii*
 - ii) une espèce du genre *Strychnos* contenant de la strychnine, différente des espèces mentionnées aux alinéas i) et ii) ci-dessus;
 - g) méthapyrilène ou n'importe quel de ses sels;
 - h) échimidine ou n'importe quel de ses sels;
 - i) n'importe laquelle des plantes suivantes ou extraits ou teintures tirées de ces plantes :
 - i) *Symphytum asperum*
 - ii) *Symphytum X uplandicum*
 - iii) toute autre espèce végétale contenant de l'échimidine;
 - j) chloroforme
 - k) arsenic et ses sels et ses dérivés
 - l) salicylate de méthyle (comme ingrédient médicinal dans un médicament pour usage interne)
 - m) mercure ou sel ou dérivé du mercure
5. Le produit ne contient aucun colorant, exception faite de ceux énumérés à l'alinéa C.01.040.2 du *Règlement sur les aliments et drogues* (cette restriction ne s'applique pas aux désinfectants pour surfaces dures ou pour instruments).
6. Si le produit contient des tissus animaux ou si de tels tissus ont été utilisés lors d'une étape intermédiaire de sa fabrication, remplir la formule Tissus Animaux attaché à la Monographie en question.

7. Le produit faisant l'objet de la présente demande sera en tous points conforme aux exigences de la Monographie:

intitulée _____

datée _____

8. Signature de l'agent responsable de la compagnie certifiant l'exactitude des renseignements fournis dans le présent document.

Signature

Date

Nom

Titre

Compagnie

Nom du produit

ANNEXE E

Les facteurs d'évaluation pour déterminer les exigences en matière de bioéquivalences

le 22 février 1995

Les facteurs d'évaluation pour déterminer les exigences en matière de bioéquivalences

1. Existe-t-il un problème connu ou prévisible de biodisponibilité?
2. Le médicament en question a-t-il une marge thérapeutique étroite? Quelle est la marge de manoeuvre entre la concentration efficace minimale et la concentration toxique minimale dans le plasma?
3. Le médicament exige-t-il un dosage soigné et une surveillance du patient?
4. Existe-t-il des preuves pharmacocinétiques des conditions suivantes :
 - a) absorption de l'ingrédient médicinal par un segment particulier de l'appareil gastro-intestinal ou en un lieu précis?
 - b) faible degré d'absorption de l'ingrédient médicinal (p. ex., moins de 70 p. 100, comparé habituellement à l'administration intraveineuse, même lorsqu'on l'administre à l'état pur, par exemple en solution?
 - c) assimilation rapide de l'ingrédient médicinal c.-à-d., >40% par la paroi intestinale ou dans le foie pendant l'absorption (métabolisme de premier passage) de sorte que l'effet thérapeutique ou la toxicité sont déterminés autant par le taux que par le degré d'absorption?
 - d) ingrédient médicinal rapidement métabolisée ou excrétée de sorte que l'efficacité du médicament dépend d'une dissolution et d'une absorption rapides?
 - e) ingrédient médicinal instable dans certaines portions de l'appareil gastro-intestinal, nécessitant le recours à des enrobages ou à des formulations spéciales (p. ex., tampons, pelliculage gastro-résistant) assurant une absorption adéquate?
 - f) médicament sujet à des variations cinétiques liées à la concentration à l'intérieur ou près de la gamme de concentrations thérapeutiques, et taux et importance de l'absorption importantes pour la bioéquivalence?
5. Observe-t-on des signes physico-chimiques des effets suivants :
 - a) ingrédient médicinal peu soluble dans l'eau (p. ex., moins de un pour cent) ou, dans les cas où la dissolution dans l'estomac est essentielle à l'absorption, volume de fluide gastrique requis pour dissoudre la dose recommandée de beaucoup supérieur au volume effectivement présent dans l'estomac (établi à 100 mL pour les adultes et calculé au prorata pour les nouveaux-nés et les enfants)?
 - b) taux de dissolution de l'ingrédient médicinal lent?
 - c) taille des particules ou superficie de l'ingrédient médicinal critiques pour la détermination de la biodisponibilité?

- d) ingrédient médicamenteux présentant certaines caractéristiques physiques risquant de nuire à sa dissolution et de nuire ainsi à l'absorption, (p. ex., formes polymorphes, solutés, complexes et modifications cristallines)?
- e) proportion élevée d'excipients par rapport à l'ingrédient médicamenteux (p. ex., plus de 5 pour 1)?
- f) présence d'excipients et de lubrifiants hydrophiles et hydrophobes nécessaires pour assurer l'absorption ou pouvant nuire à cette absorption?

ANNEXE F

Publications de la Direction des médicaments

Les publications suivantes, que l'on peut se procurer auprès de Santé Canada, peuvent aider les fabricants à rédiger leur demande de DIN :

1. Chimie et fabrication - Drogues nouvelles (N° de catalogue H42-2/30-1990)
2. Monographies des produits (N° de catalogue H42-2/12-1989)
3. Loi et Règlements sur les aliments et drogues
4. L'étiquetage des médicaments à l'usage des humains (N° de catalogue H42-2/12-1989)
5. Bonnes pratiques de fabrication (N° de catalogue H42-2/1-1989)
6. Essais de toxicité (N° de catalogue H42-2/15-1990)
7. Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence : Partie A : Formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques (N° de catalogue H42-2-56-1992)
8. Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence : Partie B : Formes pharmaceutiques orales à libération modifiée de médicaments à effets systémiques (N° de catalogue H42-2/56-1-1993)
9. Rapport sur la biodisponibilité des formes pharmaceutiques orales des médicaments à effets systémiques. Rapport C : Rapport sur la biodisponibilité des formes pharmaceutiques orales à libération non modifiée de médicaments à effets systémiques présentant une pharmacocinétique complexe ou variable; Direction générale de la protection de la santé; décembre 1992.
10. Désinfectants : préparation d'une demande d'identification numérique de drogue (N° de catalogue H42-2-61-1994)
11. Préparations homéopathiques : préparation d'une demande d'identification numérique de drogue (N° de catalogue H42-2/21-1990)
12. Herbes médicinales traditionnelles (N° de catalogue H42-2/36-1990)
13. Politique de la Direction des médicaments : modification du nom et/ou de l'adresse du fabricant, juin 1992 (disponible sur le babillard électronique)
14. Politique de la Direction des médicaments: sur la gestion des présentations de drogue, le 3 mai, 1993 (disponible sur le babillard électronique)
15. Code canadien d'identification des médicaments (N° de catalogue H42-1/1-1992)

On peut commander ces documents à l'adresse suivante :

Centre d'édition du gouvernement du Canada
Approvisionnement et Services Canada
45, boulevard du Sacré-Coeur
Hull (Québec)
K1A 0S9

Bureau des commandes

Téléphone : (819) 956-4802
Télécopieur : (819) 994-1498

ANNEXE G

Politique de la Direction des médicaments Tissus animaux : techniques d'évaluation

On peut obtenir l'énoncé de politique concernant les tissus animaux : techniques d'évaluation par le biais de la section sur les *questions de politique-français+ du tableau électronique. (fichier : PRO_ANIM)

ANNEXE H

Direction générale de la protection de la santé
Notes N° 12
L'infusystème Add-Vantage

On peut se procurer une copie de Direction générale de la protection de la santé Notes N° 12, *l'infusystème Add - Vantage* à la :

Division de la réglementation des médicaments
2^{ième} étage, la pièce 212
Immeuble de la Protection de la Santé
Parc Tunney
Ottawa, Ontario K1A 0L2

Téléphone: 613-941-3184
Télécopie: 613-957-3989

ANNEXE I

**Directive : Présentation informatique des données
des études de biodisponibilité**

Présentation informatique des données des études de biodisponibilité

Introduction

Afin de simplifier l'examen des études de *bioéquivalence* comparative, les compagnies devraient présenter de manière normalisée leurs données sur la concentration du médicament dans les liquides de l'organisme en fonction du temps, afin de permettre leur chargement direct sur le système informatique de la Direction des médicaments. Le but premier de cette présentation normalisée des données est d'éliminer l'étape fastidieuse de la ressaisie des données sur l'ordinateur de l'évaluateur.

La présentation recommandée ici vaut pour les présentations abrégées de drogues nouvelles destinées aux humains.

Pour les besoins de la présente ligne directrice, une présentation électronique s'entend d'une disquette rigide de 3,5 po contenant des données brutes sur les concentrations du médicament dans le sang (ou dans d'autres liquides organiques) pour chaque sujet, ainsi que les paramètres connexes tirés de ces données.

Spécifications détaillées

On utilise actuellement pour l'analyse des données des ordinateurs personnels IBM compatibles dont le système d'exploitation des disquettes (DOS) est la version 3.3. et qui sont dotés de l'analyseur de données statistiques SAS. Comme les différentes organisations utilisent des programmes SAS différents, il serait plus avantageux que les données soient présentées en format ASCII. On pourrait ensuite les transposer en données SAS.

Les données devraient être présentées sur une disquette double face à basse ou à haute densité, formatée sur un ordinateur IBM ou compatible, à l'aide du DOS 2.1 ou d'une version plus récente. La disquette devrait porter une étiquette indiquant le nom de la compagnie, le nom du médicament et la date. **Trois fichiers** sont requis :

1. un fichier d'information
2. un fichier sur les concentrations du médicament
3. un fichier sur les variables pharmacocinétiques

Ces fichiers devraient tous porter le même nom mais une extension différente. On suggère que sur les 8 caractères servant à nommer le fichier, les trois premiers servent à identifier la compagnie et que les autres servent à identifier le médicament et sa formulation.

1. Les renseignements suivants doivent figurer dans le **premier fichier** (extension suggérée : .INF)
:
 - a) une liste des temps d'échantillonnage de l'étude (ces données doivent être inscrites en premier afin de faciliter l'accès du fichier à l'analyseur SAS);

- b) le nom du médicament, sa concentration, sa forme posologique, son activité et la dose administrée;
- c) la limite de quantification de la méthode d'analyse;
- d) les concentrations nominales minimale et maximale de la courbe normale;
- e) les données sur le traitement (et la formulation) figurant sur l'étiquette;
- f) le nom de la compagnie qui assure la promotion du médicament et le nom de la firme chargée de l'étude
- g) le nom et le numéro de téléphone de la personne à qui les demandes de renseignements concernant les données électroniques peuvent être adressées;
- h) la date à laquelle le fichier a été créé;
- i) un numéro exclusif qui identifie le fichier (le numéro d'identification et de référence de projet de la DGPS, s'il est connu);
- j) une description des enregistrements figurant dans le fichier de données (inspirée de la présentation type fournie ci-après).

2. Le **deuxième fichier** (extension suggérée : .DAT) présente les concentrations du médicament.

Le fichier doit contenir un enregistrement pour chaque sujet et pour chaque période (nombre total d'enregistrements = nombre de sujets X nombre de périodes). L'enregistrement doit être groupé en fonction du traitement (forme pharmaceutique) et, à l'intérieur de chaque groupe, par sujet en ordre numérique. Voici le plan de présentation détaillé pour chaque enregistrement :

<u>Descripteur</u>	<u>Position</u>	<u>Durée</u>	<u>Type</u>	<u>Exemple</u>
numéro du sujet	1-2	2	alphanumérique	09
séquence	4-5	2	alphanumérique	AB ou BA
période d'étude	7-11	5	alphanumérique	JUIN 08
traitement*	13-13	1	alphanumérique	A ou B
conc. (0)	15-21	7	numérique	
conc. (1)	23-29	7	numérique	
...	...	7	numérique	
conc. (t)	114-120	7	numérique	

! où t = nombre total de valeurs temporelles (dans cet exemple, t = 14)

! toutes les données inscrites sont délimitées par un espace

! les données manquantes devraient être représentées par un point (.)

! les concentrations entrées ne sauraient être inférieures à la concentration nominale minimale ni supérieures à la concentration nominale maximale de la courbe normale. Les concentrations inférieures à la limite de quantification devraient être représentées par 0,0.

* Pour que l'on puisse appliquer correctement l'analyse de variance (PROC GLM dans le SAS), le produit de référence devrait avoir un nom alphabétiquement postérieur à celui du produit

étudié (p. ex., dans une étude croisée à deux voies, le produit étudié pourrait porter la lettre A et le produit de référence la lettre B)

3. Le **troisième fichier** (extension suggérée : .PKV) doit faire état des trois principales variables pharmacocinétiques correspondant à chaque sujet et à chaque forme pharmaceutique. Par exemple :

AUC	7	numérique
Cmax	7	numérique
Tmax	7	numérique

Une copie-papier des données devrait également être fournie. Le premier fichier (.INF) pourrait également préciser la série de données utilisée et toute instruction nécessaire pour télécharger cette série de données sur le fichier SAS (au besoin). Ce fichier-texte pourrait être présenté en format ASCII et sa lecture faite au moyen de la commande TYPE. Une copie-papier de ce fichier devrait également être fournie.

Ce mode de présentation découle de discussions qui ont eu lieu entre l'industrie et les évaluateurs de la DGPS. Son but est de faciliter l'examen des données des présentations abrégées de drogues nouvelles. Il ne s'agit pas d'un mode de présentation rigide, mais d'un minimum nécessaire servant de point de départ. Les changements apportés au mode de présentation devraient être clairement indiqués dans le premier fichier (.INF).

Si les données sont présentées sous une forme assimilable par un ordinateur, il est suggéré de le mentionner dans une lettre d'accompagnement.

On devrait fournir une disquette ainsi qu'un exemplaire imprimé complet du rapport d'étude. La disquette devrait être fixée à l'intérieur de la page couverture du rapport sur la bioéquivalence.

ANNEXE J

Glossaire

Glossaire

Biodisponibilité

La fraction de la dose de médicament absorbé qui pénètre dans la circulation générale et la vitesse à laquelle s'effectue ce processus.

Bioéquivalence

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

Le terme *bioéquivalent+ signifie qu'après comparaison dans le cadre d'une étude de biodisponibilité appropriée, le produit d'essai et le produit de référence, contenant un ou des médicaments identiques, répondent aux normes relatives à la vitesse et au degré d'absorption précisées dans les présentes directives (voir Annexe F).

Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Conformité au titre 2, Partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Comprend toutes les activités reliées aux BPF dans la fabrication et l'importation des médicaments à l'usage des êtres humains.

Courbes de dissolution comparatives

Un minimum de six échantillons (p. ex., comprimés ou capsules) prélevés dans chaque lot sont analysés individuellement. Les résultats moyens et individuels sont notés. Le pourcentage de la contenance nominale qui est libéré est mesuré à plusieurs moments précis afin d'obtenir une courbe pour chaque formule. Les formules sont analysées à l'aide du même appareillage et au cours d'une même journée, si la chose est possible. Généralement, les conditions de l'analyse sont celles que l'on utilise pour les contrôles de la qualité habituels.

Équivalence pharmaceutique

État d'un médicament contenant des quantités identiques des mêmes ingrédients médicinaux, sous des formes posologiques comparables, mais qui ne contient pas nécessairement les mêmes ingrédients non médicinaux.

Étiquette

*...L'étiquette comprend toute inscription, tout mot ou marque accompagnant un médicament ou un colis, y étant, inclus ou lui appartenant.+ (article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*) et comprend généralement tout le matériel d'emballage et les prospectus.

Fabricant

Personne qui vend un médicament sous son propre nom, sous une marque déposée, un dessin de marque, un mot de marque, une marque de commerce ou tout autre nom, mot ou marque dont il est le détenteur légal. Le terme *personne+ désigne également une entreprise, une société de personnes ou une société par actions.

Façonnier

La compagnie qui produit le médicament sous sa forme posologique.

Fiche maîtresse du produit

Source d'informations portant sur les méthodes particulières et les ingrédients utilisés pour la fabrication, le traitement et l'emballage d'un médicament destiné à être utilisé pour les humains.

Formule

Liste quantitative des ingrédients médicinaux et non médicinaux d'un médicament sous forme posologique.

Importateur

Personne qui importe au Canada un médicament sous forme posologique dans le but de le vendre.

Infusystème Add-Vantage

L'infusystème Add-Vantage comprend un récipient flexible pour les diluants et un flacon de verre à bouchon contenant un médicament, les deux ayant été spécialement conçus pour être joints et former un système d'administration unique. On reconstitue, dilue et mélange le contenu du flacon en une seule opération afin d'obtenir une solution pour perfusion I.V. Le bouchon du flacon et son rebord de plastique sont totalement immergés dans la solution pendant que le système fonctionne.

Médicament sous forme posologique

Médicament sous une forme prête à utiliser par le consommateur et qui ne requiert aucune autre étape de fabrication.

Modèles de remplacement

Modèles in vitro ou in vivo utilisés pour comparer les produits pharmaceutiques.

Normes officinales

Normes ou spécifications pour un ingrédient ou un produit fini, telles qu'elles sont définies dans une publication mentionnée à l'annexe B de la Loi sur les aliments et drogues.

Produit de référence canadien

Nouveau médicament auquel on a attribué un avis de conformité en vertu de l'alinéa C.08.004 et qui est actuellement vendu au Canada par l'inventeur, ou un médicament jugé acceptable par le Directeur.

Prospectus d'emballage

Un document présent dans l'emballage du produit et qui fournit des renseignements complémentaires à ceux qui apparaissent sur les étiquettes elles-mêmes. Il peut s'adresser soit au consommateur, soit au professionnel de la santé.

Renseignements d'ordonnance

Informations sur le médicament, destinées aux professionnels de la santé et comprenant la pharmacologie clinique, les indications et l'usage médical, les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets secondaires, les symptômes et le traitement du surdosage, le dosage et l'administration du médicament ainsi que les formes posologiques disponibles.

Représentant autorisé de la compagnie

Un dirigeant qui travaille chez le fabricant ou chez l'importateur canadien d'un médicament sous forme posologique.