



Santé
Canada Health
Canada

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

*Your health and
safety... our priority*



BPF

Bonnes pratiques de fabrication des établissements de médicaments

Trousse préalable à l'application

Importateurs, distributeurs et grossistes

www.santecanada.gc.ca/bpf

Canada 



Salutations

Santé Canada est heureux de vous présenter sa nouvelle trousse préalable à l'application pour une licence d'établissement. Cette trousse a été conçue pour aider votre organisation à se préparer en vue d'une inspection initiale des bonnes pratiques de fabrication (BPF) réalisée par l'Inspectorat.

Cette trousse doit être utilisée avant de présenter une Demande de licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques pour les activités de commerce de gros, d'importation et de distribution, afin de confirmer que votre établissement a préalablement adopté et mis en place les exigences minimales en matière de conformité des BPF avant la tenue d'une inspection.

Pour effectuer les activités axées sur la fabrication, l'emballage/l'étiquetage, l'analyse, la distribution, l'importation ou le commerce de gros d'une catégorie de médicaments figurant sur la liste du tableau II de l'article C.01A.008 du *Règlement sur les aliments et drogues*, vous devez respecter les exigences en matière de BPF précisées au titre 2 (Bonnes pratiques de fabrication) du *Règlement sur les aliments et drogues*. Une licence d'établissement est requise pour démontrer cette conformité. Le titre 1A (licence d'établissement) de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* précise les exigences relatives aux licences d'établissement.

Ces activités sont définies de la façon suivante :

Vendre en gros - «Vendre, autrement qu'au détail, une ou plusieurs des drogues suivantes sans que le nom du vendeur ne figure sur l'étiquette :

(a) toute drogue visée aux annexes C ou D de la *Loi*, toute drogue visée à l'annexe F du présent règlement ou toute drogue contrôlée au sens du paragraphe G.01.001 (1) de celui-ci;

ou

(b) un stupéfiant au sens du *Règlement sur les stupéfiants*. » (C.01A.001)

Importer - « Importer une drogue au Canada en vue de la vendre. » (C.01A.001)

Distributeur ou Fabricant - « Toute personne, y compris une association ou une société de personnes, qui, sous son propre nom ou sous une marque de commerce, un dessin-marque, un logo, un nom commercial ou un autre nom, dessin ou marque soumis à son contrôle, vend un aliment ou une drogue. » (A.01.010)

Les Titres 1A et 2 à 4 s'appliquent aux distributeurs suivants (C.01A.003) :

(a) le distributeur d'une drogue visée aux annexes C ou D de la *Loi* ou à l'annexe F de ses *Règlements*, d'une drogue contrôlée au sens du paragraphe G.01.001 (1) de celui-ci ou d'un stupéfiant au sens du *Règlement sur les stupéfiants* dont il n'a pas obtenu l'identification numérique; et

(b) le distributeur d'une drogue pour laquelle il détient l'identification numérique.



Contenu

La trousse comporte les éléments d'information suivants :

- Vue d'ensemble de l'inspection (page 4);
- Tableau qui précise les dispositions réglementaires qui s'appliquent à chaque activité exigeant une licence, pour aider votre organisation à se préparer en vue d'une inspection (page 6);
- Listes de vérification des exigences minimales qui doivent être en place avant de présenter une demande de licence d'établissement pour chaque activité demandant une licence (pages 8-11);
- Références aux autres documents applicables d'orientation et outils disponibles (pages 13-14);
- Demande de commentaires et d'observations (page 15)

Vue d'ensemble de l'inspection

L'inspection initiale d'un établissement qui exécute des activités demandant une licence est déclenchée sur réception d'une Demande de licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques. Votre établissement doit présenter sa demande dès qu'elle est prête à amorcer l'exécution d'activités demandant une licence pour tout produit subordonné au titre 1A du *Règlement sur les aliments et drogues* ou sur réception d'une autorisation de mise en marche pour une drogue. À cette fin, le site Web de Santé Canada présente le document intitulé *Formulaire et instructions pour la licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques* au www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/licenses/index-fra.php

L'Inspectorat déploie les efforts nécessaires pour organiser une inspection initiale sur place dans les trois (3) mois suivant la date de réception d'une Demande de licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques dûment remplie à l'Unité des licences d'établissement (ULE). Les inspections sont réalisées pour évaluer la conformité avec les dispositions du titre 2 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* – le cadre légal du *Règlement* découle de la *Loi sur les aliments et drogues*.

La portée de l'inspection varie en fonction des activités demandant une licence qu'il faut évaluer. Une inspection sur place peut durer de 1 à 5 jours, selon l'activité exécutée, la catégorie du produit concerné et sa forme posologique. Il est important de préciser que toute la documentation nécessaire doit être disponible dans les locaux de l'établissement.

Pour connaître les règlements du titre 2 qui s'appliquent à votre situation, vous êtes invité à consulter le tableau ci-joint intitulé *Règlements des BPF* qui s'appliquent aux activités demandant une licence. De plus, nous vous recommandons de

consulter les documents suivants qui fournissent de plus amples renseignements : **Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) – édition 2009, (GUI-0001) version 2** les annexes applicables aux Lignes directrices sur les BPF et le **Guide sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques (GUI-0002)**.

Une inspection comporte habituellement les éléments suivants :

- Rencontre préliminaire : examen du plan d'inspection qui peut comporter un horaire d'inspection, les produits ou opérations à examiner, les procédures/dossiers à examiner, ainsi que la réalisation d'un profil d'établissement qui contient, entre autres, les coordonnées du personnel clé de l'établissement et les activités qui y sont exécutées;
- Visite des locaux : un nombre représentatif de produits peut également être sélectionné aux fins d'examen de la documentation;
- Phase d'évaluation : examen des procédures, des opérations et des dossiers et entrevues du personnel, pour évaluer la conformité avec les exigences;
- Examen de la documentation : recherche des faits et vérification ponctuelle des procédures et des dossiers;
- Rencontre de récapitulation : résumé de l'inspection sur place présenté à la conclusion de l'inspection pour permettre à l'inspecteur de communiquer verbalement ses observations préliminaires aux responsables de l'établissement;
- Réunion de bilan : l'inspecteur présente l'avis de fin d'inspection et passe en revue toute observation notée.

Vue d'ensemble de l'inspection (suite)

Tout au long de l'inspection, l'inspecteur consigne à titre d'observation toutes déviation(s) au titre 2 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Dans la mesure du possible, vous et votre établissement aurez la possibilité de corriger immédiatement toute observation pendant l'inspection. À la suite de l'inspection, vous et votre établissement serez tenu de présenter un plan détaillant les mesures correctives qui traite des observations notées. Un délai précis de présentation de la réponse de votre établissement peut être imposé; ce délai peut varier en fonction de la gravité des observations notées dans le rapport.

Pour les détenteurs étrangers d'une autorisation de mise en marché, Santé Canada pourrait demander une preuve selon laquelle l'importateur est une entité commerciale juridique au Canada (p. ex. inscription au registre des entreprises). Il est important de préciser que l'article C01.004.1 du *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit ce qui suit : *Il est interdit d'importer une drogue sous forme posologique en vue de la vente à moins qu'une personne ne soit responsable au Canada de la vente de cette drogue.*

Règlements des BPF qui s'appliquent aux activités demandant une licence

Section	Règlement	Importateur* (ARM et non ARM)	Distributeur	Grossiste
1. Locaux	C.02.004	✓	✓	✓
2. Équipement	C.02.005			
3. Personnel	C.02.006	✓	✓	✓
4. Hygiène	C.02.007			
	C.02.008			
5. Analyse des matières premières	C.02.009			
	C.02.010			
6. Contrôle de la fabrication	C.02.011	✓	✓	
	C.02.012	✓	✓	✓
7. Service du contrôle de la qualité	C.02.013	✓	✓	✓
	C.02.014	✓	✓	✓
	C.02.015	✓	✓	✓
8. Analyse du matériel d'emballage	C.02.016			
	C.02.017			
9. Analyse du produit fini	C.02.018	✓	✓	
	C.02.019	✓	✓	
10. Dossiers	C.02.020	✓	✓	
	C.02.021	✓	✓	✓
	C.02.022	✓	✓	✓
	C.02.023	✓	✓	✓
	C.02.024	✓	✓	✓
11. Échantillons	C.02.025	✓	✓	
	C.02.026	✓	✓	
12. Stabilité	C.02.027	✓	✓	
	C.02.028	✓	✓	
13. Produits stériles	C.02.029			

* Pour plus d'information sur les Accords de reconnaissance mutuelle (ARM), veuillez s'il vous plaît vous référer au www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/int/index-fra.php

Pour la mesure dans laquelle ces exigences s'appliquent à vos produits, s'il vous plaît vous référez aux documents d'orientation pertinents.

Préparer votre établissement en vue d'une première inspection

Vous/Votre établissement doit veiller à ce que les systèmes suivants soient en place avant de présenter une Demande de licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques. Votre Demande de licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques sera rejetée si, à la suite de son évaluation, Santé Canada détermine que votre installation n'est pas prête pour une inspection.

Suite à l'entrée en vigueur des modifications à la *Loi sur les frais d'utilisation* (<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/U-3.7/index.html>), le rejet d'une Demande de licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques engendrera l'annulation des droits (frais) connexes qui accompagnaient la demande de licence. De plus, l'impossibilité d'évaluer la conformité des BPF de l'installation d'un demandeur de licence en raison du manque de préparation de l'installation, ou de la non-conformité de votre site, mènera au refus d'émettre la licence et à l'annulation des droits (frais).

L'évaluation de la conformité de votre établissement comprendra les exigences incluses en pages 8-11, sans en exclure d'autres; il est toutefois important de préciser que d'autres règlements pourraient s'appliquer, selon les activités exécutées ou les produits manipulés dans vos installations.

Grossistes - Liste de vérification

Locaux (C.02.004) :

- Relevés de températures de l'entrepôt (les protocoles pour les relevés saisonniers doivent être disponibles)
- Température de l'entrepôt surveillée aux points qui représentent le pire scénario
- Programme d'hygiène
- Programme de lutte antiparasitaire
- Aires identifiées pour les produits retournés, rejetés, mis en quarantaine, rappelés

Personnel (C.02.006) :

- Le responsable compétent du département de contrôle de la qualité est identifié
- La formation sur les BPF et les procédures d'opération normalisées (PON) ont été offerte à tous les employés concernés par les activités de BPF

Transport (C.02.015) :

- Les fournisseurs de transport, les contenants ou les configurations d'emballage sont qualifiés
- Les procédures de transport ont été qualifiées pour veiller au maintien des conditions/températures appropriées dans les situations d'éventuelles températures ambiantes extrêmes
- Le maintien des conditions de transport doit être soutenu par des ententes écrites entre les fournisseurs de transport et votre établissement
- Les réfrigérateurs et les congélateurs de plain-pied sont qualifiés et leur température est relevée et surveillée/contrôlée, s'il y a lieu. Un programme d'entretien préventif est en place
- Tous les dispositifs de surveillance/contrôle ont été étalonnés (y compris les dispositifs installés dans les réfrigérateurs et les congélateurs)

Grossistes - Liste de vérification (suite)

Les procédures d'opération normalisées (PON) suivantes doivent être en place :

- Examen des PON
- Passation des commandes
- Expédition et réception
- Butinage/prélèvement et emballage (procédure d'emballage des produits qui nécessitent une condition d'entreposage spéciale, s'il y a lieu)
- Marchandises rejetées/endommagées
- Contrôle/surveillance de la température et suivi relatif à tout écart de température
- Étalonnage des capteurs de température
- Programme d'entretien préventif pour les réfrigérateurs et les congélateurs
- Traitement des plaintes
- Contrôle du changement
- Rappel(s)
- Distribution et contrôle des stocks/vérification de l'inventaire
- Traitement des écarts/lacunes
- Formation
- Libération d'un produit
- Transport (entrant et sortant)
- Traitement des marchandises retournées/rejetées/périmées
- Dossiers d'entretien des réfrigérateurs/congélateurs (si l'établissement entrepose les produits sur réception)
- Ententes techniques/sur la qualité/sur les BPF
- Auto-inspection
- Conservation des dossiers

Exigences supplémentaires :

- Les ententes sur la qualité sont en place avec les fournisseurs/transporteurs et précisent tout au moins la responsabilité respective de chaque partie à l'égard des plaintes, des rappels, des retours et du transport.
- Les ententes sur la qualité conclues avec les transporteurs sont en place
- Un exemplaire de chaque licence d'établissement des fournisseurs proposés est conservé

Distributeurs - Liste de vérification

Outre les exigences susmentionnées, les distributeurs sont également tenus de produire les éléments suivants pour tous leurs produits :

- Documents types de production (DTP)*
- Validation de la méthode d'analyse et transfert de méthode (pour l'analyse de confirmation et l'épreuve de stabilité)
- Validation du processus et protocole de validation du processus (GUI-0042)*
- Ententes sur la qualité conclues avec les fournisseurs de médicaments et les entrepreneurs (entrepôts, emballeurs/étiqueteurs, laboratoires d'analyse, grossistes et experts-conseils sur le contrôle de la qualité, s'il y a lieu)
- Échantillons de réserve
- Libération du produit fini
- Écart(s)
- Programme de stabilité
 - Données sur la durée de conservation
 - Programme permanent de stabilité pour les médicaments commercialisés au Canada
 - Protocoles de stabilité

***Note** : Le GUI-0001 - *Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF)* édition 2009 version 2, définit le DTP comme un document qui énonce les spécifications (matières premières, matériel d'emballage, forme posologique emballée), la formule-type (y compris la composition et les instructions décrites dans la définition), les procédures d'échantillonnage, les procédures d'opération normalisées (PON) et les étapes critiques de traitement, peu importe si ces PON sont citées ou non dans la formule-type.

Les PON supplémentaires suivantes sont requises :

- Programme de mise à l'essai
- Examen et approbation du dossier de fabrication en lots
- Examen et approbation des documents types de production
- Programme de stabilité
- Enquêtes sur les résultats non conformes aux spécifications
- Réception et échantillonnage des marchandises
- Réserve/conservation des échantillons
- Validation et transfert de méthode
- Examen annuel de la qualité du produit

Importateur - Liste de vérification

Outre les exigences susmentionnées pour les distributeurs et les grossistes, les importateurs sont également tenus de produire les éléments suivants pour tous leurs produits :

- Inclusion des coordonnées de tous les fournisseurs étrangers sur la licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques d'importation
- Échantillons de réserve – approbation obligatoire préalable de Santé Canada pour une entreprise qui souhaite utiliser une installation de rechange pour les échantillons de réserve; l'établissement doit remplir un *Formulaire de demande de site alternatif pour la rétention d'échantillons* et le présenter aux fins d'approbation

Note : L'information qui démontre la conformité des BPF de tous les établissements étrangers qui exécutent des activités en votre nom (au nom de votre établissement) doit accompagner votre demande de licence d'établissement. Un aperçu des types de renseignements à produire pour démontrer la conformité des BPF d'un établissement étranger qui fabrique des médicaments est présenté dans le document stratégique de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments intitulé *Guide sur les preuves de conformité aux BPF des médicaments provenant de sites étrangers* (GUI-0080), disponible sur le site Web de Santé Canada.

Exigences supplémentaires :

- Programme d'analyse – les exigences sont différentes pour les produits importés de pays avec lesquels le Canada a signé un Accord de reconnaissance mutuelle (ARM) et ceux des pays avec lesquels le Canada n'a conclu aucun ARM.
- Examen des dossiers de fabrication en lots – cette exigence s'applique aux produits importés de pays avec lesquels le Canada n'a conclu aucun ARM.

Demande d'information préalable à l'inspection

La demande d'information préalable à l'inspection ci-dessous représente un échantillon des renseignements qui peuvent être demandés par l'inspecteur en vue de préparer son inspection; d'autres renseignements peuvent également être demandés, selon l'activité demandant une licence qui fait l'objet de l'évaluation. Une évaluation du niveau de préparation de votre établissement pourrait être effectuée par l'entremise d'une entrevue téléphonique.

Grossistes

- Exemple de l'organigramme à jour
- Exemple de l'index des PON
- Liste des éventuels clients pharmaceutiques
- Noms et adresses de tous les éventuels fournisseurs de médicaments.
- Nature des activités
- Liste des produits provenant de chaque fournisseur, y compris les éléments suivants :
 - DIN(s) disponible(s)/assigné(s)
 - Catégorie, c.-à-d. annexe C, D, F, G, narcotique ou en vente libre
 - Classe de la forme posologique (PPV, PGV, solution, en poudre, comprimés, capsules, etc.)
 - Exigences spéciales en matière de transport et d'entreposage

Importateur/distributeur

- Exemple de l'organigramme à jour qui identifie le(s) responsable(s) du contrôle de la qualité
- Exemple de l'index des PON
- Plan d'étage de l'installation
- Liste des éventuels clients pharmaceutiques
- Exemple du formulaire d'avis d'autorisation, si un expert-conseil en contrôle de la qualité agit au nom de l'établissement
- Nature des activités
- Noms et adresses de tous les « fournisseurs » de médicaments (tous les fournisseurs canadiens et étrangers, emballeurs sous contrat, laboratoires d'analyse sous contrat et installations de stérilisation sous contrat, ainsi que toutes les opérations d'entreposage canadiennes sous contrat doivent être précisés)
- Liste des produits provenant de chaque fournisseur, y compris les éléments suivants :
 - DIN et propriétaire du DIN
 - Catégorie, c.-à-d. annexe C, D, F, G, narcotique ou en vente libre
 - Ingrédient actif et concentration
 - Classe de la forme posologique (PPV, PGV, solution, en poudre, comprimés, capsules, etc.)
 - Exigences spéciales en matière de transport et d'entreposage
 - Type et état de validation du processus (validation prospective, rétrospective ou concurrente/complétée/en cours/non effectuée (si la validation est incomplète, précisez les dates d'achèvement prévues)
 - Achèvement des études de validation de la méthode d'analyse/de transfert de méthode
 - Utilisation des études réduites
 - Identificateur unique pour les produits importés de pays avec lesquels le Canada n'a conclu aucun ARM
 - Médicaments pour lesquels Santé Canada a approuvé un site de rechange pour la réserve/conservation d'échantillons

Documentation de référence supplémentaire

Outre les renseignements fournis dans le présent dossier, nous vous conseillons de consulter les politiques et guides d'orientation de Santé Canada sur les BPF et la délivrance d'une licence d'établissement, aux adresses <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/index-fra.php> et <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/licences/index-fra.php>.

Références

Les lois et règlements du Canada sont disponibles sur le site web des *Lois* du Canada au www.justice.gc.ca :

- Loi sur les aliments et drogues
- Règlement sur les aliments et drogues
- Loi réglementant certaines drogues et autres substances

Bonnes pratiques de fabrication

Les lignes directrices (GUI), politiques (POL) et formulaires (FRM) relatifs aux BPF sont disponibles sur le site web de Santé Canada, dans la section de la conformité et application de la loi, sous Bonnes pratiques de fabrication. www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/index-fra.php

- Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) – édition 2009 (GUI-0001)
- Annexe 4 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication - Médicaments vétérinaires (GUI-0012)
- Lignes directrices concernant les sites alternatifs pour la rétention d'échantillon (GUI-0014)
- Classification des observations de Bonnes pratiques de fabrication en fonction du risque (GUI-0023)
- Annexe 3 aux lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication - drogues visées à l'annexe C (GUI-0026)
- Directive sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029)
- Bonnes pratiques de fabrication - Gaz médicaux (GUI-0031)
- Exigences en matière de documentation relative à la validation et responsabilité des manufacturiers, des emballeurs-étiqueteurs, des laboratoires d'analyse, des distributeurs et des importateurs de médicaments (GUI-0042)
- PIC/S Annexe 11 : Systèmes informatisés (GUI-0050)
- Annexe 1 à l'édition actuelle des Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication - Certains médicaments de la monographie de la catégorie IV (GUI-0066)
- Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport (GUI-0069)
- Guide sur les preuves de conformité aux Bonnes pratiques de fabrication provenant de sites étrangers (GUI-0080)
- Directive sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments et les licences d'établissement (LE) (POL-0004)
- Politique d'inspection BPF pour les établissements canadiens de drogues (POL-0011)

Documentation de référence supplémentaire (suite)

Licences d'établissement

- Guide sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques (GUI-0002)
- Directive sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments et les licences d'établissement (LE) (POL-0004)
- Formulaire et instructions pour la licence d'établissement

Un document questions et réponses est présentée sur notre site Web à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/question/index-fra.php>.

Si vous n'y trouvez pas la réponse à vos questions, n'hésitez pas à envoyer votre question par courriel à l'adresse gmp_questions_bpf@hc-sc.gc.ca, ou par télécopieur au numéro 613-957-6709.

Dites-nous ce que vous en pensez

L'Inspectorat est déterminé à améliorer continuellement l'exécution de ses programmes et la prestation de ses services. Notre nouvelle trousse d'information préalable à l'application est l'un des nombreux outils créés pour fournir à l'industrie des produits de santé les renseignements et l'orientation qui lui permettra d'atteindre les normes d'excellence mondiale sur le plan de la sécurité et de la qualité.

N'hésitez pas à nous transmettre vos commentaires et observations afin de nous aider à créer de meilleurs outils qui sont à la fois plus efficaces et à l'appui de nos objectifs partagés.

- Selon vous, est-ce que la nouvelle trousse d'information préalable à l'application est utile?
- Est-ce que la nouvelle trousse d'information préalable à l'application a répondu à la plupart de vos questions touchant le processus d'inspection BPF des médicaments?
- Avez-vous des suggestions de renseignements ou outils supplémentaire qui, selon vous, pourraient contribuer à une meilleure préparation pour vous préparer en vue d'une inspection BPF des médicaments?

N'hésitez pas à nous acheminer vos commentaires ou questions sur la présente trousse, par courriel à l'adresse gmp_questions_bpf@hc-sc.gc.ca, ou par télécopieur au numéro 613-957-6709, en indiquant comme sujet "Trousse préalable à l'application".



Santé
Canada Health
Canada

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

*Your health and
safety... our priority*



www.santecanada.gc.ca/bpf