



LIGNE DIRECTRICE

Ligne directrice sur le document certifié d'information sur les produits - Entités chimiques (DCIP-EC)

Publication autorisée par la
Ministre de la Santé

Date d'adoption	2017/10/30
Date d'entrée en vigueur	2018/01/30

Direction générale des produits de santé et des aliments

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

© Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada, 2017

Also available in English under the title: Certified Product Information Document - Chemical Entities (CPID-CE) Guidance Document

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux lois et aux règlements qui régissent leurs activités. Les lignes directrices offrent également de l'aide au personnel sur la façon dont les mandats et les objectifs de Santé Canada devraient être mis en œuvre de façon juste, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document pourraient être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

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

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

Registre des changements du document

Version	Ligne directrice sur le document certifié d'information sur les produits - Entités chimiques (DCIP-EC) (2017)	En remplacement de	Ligne directrice sur le document certifié d'information sur les produits - Entités chimiques (DCIP-EC) (ébauche, 2014)
Date	Le 31 janvier 2017	Date	Le 31 août 2016

Changement	Le 31 août 2016
Nature ou motif du changement	Document finalisé. <ol style="list-style-type: none"> 1. Clarifications apportées concernant les activités effectuées sur les sites devant être inscrites dans le DCIP. 2. Ajout du site de fabrication des intermédiaires des substances médicamenteuses. 3. Directive concernant la description des dispositifs de fermeture des contenants. 4. Remaniements du texte.
Changement	Le 5 février 2016 Mise à jour du contenu pour refléter les commentaires reçus pendant les consultations
Nature ou motif du changement	Les changements du contenu de la présente version révisée comprennent des mises à jour visant à ajouter des tableaux qui orienteront davantage les promoteurs au moment de la préparation du DCIP-EC et à inclure des versions supplémentaires sur les renseignements concernant les substances médicamenteuses.

INTRODUCTION

Le modèle DCIP-EC doit être rempli au moment de présenter un résumé condensé des renseignements clés sur la qualité pour les présentations de drogue nouvelle (PDN) et les présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) contenant les substances pharmaceutiques et leurs équivalents d'origine synthétique ou semi-synthétique, présentées à Santé Canada en vertu de l'article C, titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Ceci exclut les présentations des produits biologiques et des produits issus de la biotechnologie (annexe D) et les produits radiopharmaceutiques (annexe C).

Le DCIP-EC fait partie de l'avis de conformité (AC). Il donne un compte rendu exact des principaux renseignements en matière de qualité du produit proposé pour la commercialisation au moment de la publication de l'AC. Il est destiné à servir de document de référence officiel au cours des inspections et des évaluations de changement réalisées par Santé Canada après l'approbation. Le modèle de DCIP-EC est une version condensée du Sommaire global de la qualité et représente les données de base finales et convenues qui découleront de l'examen de la présentation de drogue (par exemple [p. ex.] l'identification du ou des fabricants; le procédé de fabrication, les spécifications et les contrôles des substances ou produits médicamenteux; les conclusions sur la stabilité les engagements). Veuillez consulter la ligne directrice intitulée Qualité (chimie et fabrication) : PDN et PADN pour obtenir davantage d'information sur le type de renseignements à fournir dans le DCIP-EC.

Le modèle de DCIP-EC est structuré de façon à permettre l'assemblage rapide du DCIP-EC en copiant l'information requise à partir des parties correspondantes du Sommaire global de la qualité soumis lors de la présentation originale de la drogue. Les tableaux peuvent être modifiés au besoin. Nous reconnaissons que la numérotation des sections peut ne pas être complètement séquentielle. Les sections qui ne sont pas jugées nécessaires à inclure dans le DCIP-EC ont été retirées (p. ex. la section 2.3.S.5 *Normes ou matériaux de référence*) et les autres sections utilisent la même numérotation afin de correspondre à la soumission originale. Le DCIP ne doit contenir aucun renseignement sur les lots de fabrication.

On doit présenter le DCIP-EC en tant que document net en format Word au moment du dépôt de la demande. Ce document doit comprendre les renseignements concernant toutes les concentrations d'une seule forme posologique. Pour les différentes formes posologiques, on doit fournir un DCIP séparé pour chaque forme ou l'on peut décrire chaque forme posologique dans une section P différente d'un seul DCIP.

Dans le cas des PDN et des PADN, le DCIP-EC doit être *entièrement* rempli (peu importe les changements proposés). On reconnaît que lorsqu'on remplit un supplément à une présentation (abrégée) de drogue nouvelle (SP(A)DN), la mise à jour du DCIP-EC peut comprendre des changements qui ne nécessitent pas une approbation préalable de Santé Canada (p. ex. les déclarations annuelles ou les registres des modifications). On doit annoter tous les changements effectués après le dernier DCIP approuvé par Santé Canada. Les changements présentés dans la SPADN ou dans la PADN doivent être différents de ceux effectués à titre de déclaration annuelle ou de registres des modifications.

Lorsqu'un DCIP-EC est présenté en même temps qu'une Fiche Maîtresse (FM) de type I, les sections qui comprennent l'information sur le produit médicamenteux peuvent être supprimées.

**DOCUMENT CERTIFIÉ D'INFORMATION SUR LES PRODUITS – ENTITÉS CHIMIQUES
(DCIP-EC)**

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Marque nominative du produit	Conformément au formulaire 3011. Inscrire la même marque nominative dans le pied de page de ce document.
Nom générique (nom propre ou nom usuel) du produit médicamenteux	Le nom propre est celui qui figure dans une monographie pertinente du produit médicamenteux de la pharmacopée visée à l'annexe B. S'il n'existe pas de monographie visée à l'annexe B pour le produit médicamenteux en question, consulter la ligne directrice sur l'étiquetage de Santé Canada pour obtenir la terminologie appropriée concernant le nom usuel de la substance ou du produit médicamenteux.
Nom générique ou nom usuel de la substance médicamenteuse (ingrédient médicinal)	Inclure le nom de la substance médicamenteuse en spécifiant s'il s'agit de la forme saline ou de la forme de solvate.
Nom de l'entreprise (fabricant et promoteur)	Inscrire le nom du fabricant et du promoteur (si ceux-ci sont différents) conformément au formulaire 3011.
Forme(s) posologique(s)	
Concentrations	On doit clarifier si l'on déclare la concentration en termes d'acide libre, de base, de sel, d'anhydre ou de base libre de solvant (p. ex. X mg de moxifloxacine - chlorhydrate de moxifloxacine).
Voie d'administration	
Indication(s) proposée(s)	

- a) **Date du DCIP du promoteur :**
- b) **Résumé administratif :** (*usage réservé à Santé Canada*)

Identificateur docuBridge	
Numéro de contrôle	
Version interne et date d'acceptation	

2.3.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE (NOM, FABRICANT)

2.3.S.1 Renseignements généraux

2.3.S.1.2 Structure

a) **Formule développée, incluant la stéréochimie relative et absolue :**

Si l'ingrédient actif contient des énantiomères, on doit indiquer le rapport des énantiomères.

b) **Formule moléculaire**

Comprend les formes saline, hydratée et solvatée, s'il y a lieu. On doit indiquer la formule moléculaire de manière à séparer les sels et les solvants de la fraction active.

c) **Masse moléculaire**

Indiquer des masses moléculaires distinctes pour les acides et bases libres, les sels et les formes hydratées et solvatées, s'il y a lieu.

2.3.S.1.3 Propriétés générales

a) **Forme physique (p. ex. forme polymorphique, solvate, hydrate) :**

b) **Solubilité et dose/volume de solubilité (DVS) par rapport aux limites physiologiques de pH (de 1,2 à 6,8) :**

c) **pK_a :**

2.3.S.2 Fabrication (nom, fabricant)

Si l'on propose plus d'un fabricant pour la substance médicamenteuse, on doit reproduire la section S.2 ou ajouter des lignes au tableau de la section S.2.1 pour chaque fabricant et utiliser des rubriques distinctes pour chaque site de fabrication. Si les spécifications de la substance médicamenteuse diffèrent d'un fabricant à l'autre, on peut reproduire la section S.4.1. Pour les sections S.6 et S.7, on peut regrouper en une seule section les renseignements provenant de toutes les sources.

2.3.S.2.1 Fabricants (nom, fabricant)

a) **Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque établissement ou installation de production proposé pour la fabrication et les essais :**

Nom et adresse	Responsabilité (par exemple, fabrication, emballage, étiquetage et essais)	N° de la FM ou n° du CEP

2.3.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication (nom, fabricant)

a) Un schéma présentant les réactifs et les solvants :

Le schéma doit être suffisamment détaillé pour inclure les réactifs et les paramètres de contrôle. Veuillez consulter la ligne directrice intitulée Qualité (chimie et fabrication) : PDN et PADN pour obtenir davantage d'information sur le niveau de détails requis.

Dans le cas des substances médicamenteuses micronisées, broyées ou compressées, il faut décrire le type d'équipement et les paramètres de procédé critiques (réglage des pièces d'équipement et conditions d'opération).

Si l'on a approuvé un espace de conception, on doit inscrire les renseignements concernant les intervalles des paramètres ou des caractéristiques acceptables pour les contrôles couverts par l'espace de conception.

Nom et adresse des sites de fabrication des matières de départ ou des intermédiaires des IPA :

Nom et structure chimique de la matière de départ ou de l'intermédiaire de l'IPA :

Fabricant :

Adresse du site de fabrication :

S.3.2 Impuretés

<Cette section n'est obligatoire que lorsque le DCIP contient de l'information à diffusion restreinte concernant la fabrication de la substance médicamenteuse.>

Impuretés potentielles ne faisant pas l'objet d'un contrôle de routine de la substance médicamenteuse :

Il faut fournir la liste des impuretés qui peuvent être présentes, mais ne font pas l'objet des tests de routine proposés et devraient faire l'objet de tests de contrôle des changements. Cela comprend les impuretés ayant fait l'objet d'essais pendant l'étape de mise au point lorsque les résultats des tests indiquaient qu'un contrôle de routine n'était pas nécessaire (p. ex. impuretés génotoxiques, catalyseurs, impuretés élémentaires).

2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse

2.3.S.4.1 Spécifications (nom, fabricant)

a) Spécifications de la substance médicamenteuse

Norme déclarée (par exemple maison, USP, B.P., Ph. Eur.)		
Version ou numéro de référence des spécifications		
Essais	Critères d'acceptation	Méthodes analytiques (type, source, version)

Les essais doivent comprendre la formule chimique afin que la façon dont on détermine la dose soit indiquée clairement (c.-à-d. acide/base libre ou sel).

On doit utiliser les noms chimiques ou les noms non ambigus des impuretés (p. ex. les conventions de nomenclature USP ou Ph. Eur.) dans le tableau ou les inclure comme note de bas de page.

Lorsqu'on propose des essais réduits pour chaque analyse, on doit indiquer clairement le calendrier d'analyse dans une note de bas de page.

2.3.S.6 Dispositif de fermeture des contenants

a) Description des dispositifs de fermeture des contenants utilisés pour l'entreposage et l'expédition de la substance médicamenteuse :

Indiquer si le produit est emballé dans un endroit où l'atmosphère est inerte, s'il y a lieu.

2.3.S.7 Stabilité

2.3.S.7.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité

- a) **Conditions d'entreposage et période de contre-essais proposées (ou durée de conservation, s'il y a lieu) :**

Système de fermeture du contenant	Conditions d'entreposage	Période de contre-essais

2.3.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX (NOM, FORME POSOLOGIQUE)

2.3.P.1 Description et composition du produit médicamenteux (nom, forme posologique)

- a) **Composition de la forme posologique :**
- (i) **Description de la composition, c.-à-d. la liste de tous les constituants de la forme posologique, doit indiquer la quantité de chaque constituant présent dans une unité posologique (y compris les surtitrages, le cas échéant) :**

Norme des composés et de la qualité (en plus de la catégorie, s'il y a lieu)	Fonction	Concentration (indiquée sur l'étiquette)			
		Quantité par unité	%	Quantité par unité	%
Total					

Pour les comprimés présentant un enrobage par film non fonctionnel, on doit indiquer le pourcentage en poids en fonction de la masse du noyau des comprimés. Pour les gélules dures, on doit indiquer le pourcentage en poids en fonction de la masse du contenu de la gélule. Il faut fournir une liste des numéros de la FM des enveloppes de gélules, des colorants, des films ou des encres d'impression s'il y a lieu.

(ii) **Composition de tous les constituants qui sont des mélanges (p. ex. colorants, enrobages, capsules, encres d'impression) :**

b) **Description des diluants de reconstitution, s'il y a lieu :**

2.3.P.3 Fabrication (nom, forme posologique)

Si l'on propose plus d'un fabricant pour une substance médicamenteuse donnée, il faut reproduire la section P.3 ou utiliser une rubrique distincte pour chaque site de fabrication dans les sections P.3.3-3.5. Si les spécifications du produit médicamenteux diffèrent d'un fabricant à l'autre, on peut reproduire la section P.5.1. Pour les sections P.7 et P.8, on peut regrouper dans une seule section les renseignements de toutes les sources.

2.3.P.3.1 Fabricants (nom, forme posologique)

a) **Les noms, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque établissement ou installation de production proposé pour la fabrication et les essais :**

Nom et adresse	Responsabilité (p. ex. fabrication, emballage et essais)	N° de la FM

On doit nommer chaque site responsable de la fabrication du produit fini ou de la drogue en cours de fabrication.

On doit nommer chaque site d'emballage primaire.

On doit énumérer les sites effectuant la stérilisation des matériaux d'emballage qui ne sont pas exposés par la suite à la stérilisation terminale.

On doit nommer les importateurs et les distributeurs lorsqu'on les connaît.

2.3.P.3.2 Formule des lots (nom, forme posologique)

- a) La liste de tous les ingrédients de la forme posologique devant être utilisés dans le procédé de fabrication et leur quantité par lot (y compris le surtitrage, le cas échéant) :

Concentration (indiquée sur l'étiquette)		
Documents Maîtres de Production. Référence : numéro ou version		
Taille de lot (nombre d'unités posologiques)		
Norme des composés et de qualité (en plus de la catégorie, s'il y a lieu)	Quantité par lot	Quantité par lot
Total		

Il faut dresser une liste des différentes tailles des lots commerciaux. S'il y a une étape de granulation faisant appel à des excipients intra- et extra-granuleux, on doit l'indiquer séparément.

2.3.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication (nom, forme posologique)

- a) **Schéma du procédé de fabrication :**
- b) **Description narrative du procédé de fabrication, y compris le type et la capacité de fonctionnement de l'équipement ainsi que les paramètres de procédé :**

La description narrative doit reposer sur les renseignements indiqués dans les Documents Maîtres de Production pour ce qui est de la taille du lot commercial.

Si l'on a approuvé un espace de conception, la description narrative doit comprendre les intervalles de fonctionnement normaux indiqués dans ces documents et les intervalles de l'espace de conception pour les paramètres et les caractéristiques.

Pour les produits stériles, on doit indiquer les renseignements portant sur les paramètres de stérilisation validés (p. ex. la charge, la programmation de l'autoclave, la dose de radiation gamma) et sur l'équipement (p. ex. les filtres de stérilisation, les seringues).

On doit indiquer les temps de rétention approuvés.

2.3.P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires (nom, forme posologique)

- a) **Résumé des contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les intermédiaires isolés :**

On doit indiquer tous les contrôles de surveillance au cours de la fabrication effectués de manière routinière pour les lots de production. Pour les produits élaborés à l'aide des principes de qualité par la conception (QC), on peut désigner les contrôles non essentiels comme tels.

2.3.P.3.5 Validation et évaluation du procédé (nom, forme posologique)

- a) **Résumé des renseignements de validation du procédé, y compris les engagements, pour les étapes critiques du procédé de fabrication (p. ex. le numéro de protocole, les paramètres) :**

N° du protocole de validation/ n° du rapport	Description	Statut (Engagement/ complété)	Déposé avec la présentation – n° de contrôle

On doit indiquer le numéro de référence (y compris le numéro de version et la date) du protocole de validation du procédé. Si l'on a terminé la validation du procédé, on peut indiquer le numéro de référence du rapport de validation du procédé.

On doit inclure dans cette section un tableau récapitulatif de l'échantillonnage, des essais et des critères d'acceptation à mettre en œuvre au cours des études de validation du procédé qui **s'ajoutent aux analyses de routine** effectuées sur les lots de production.

On doit indiquer les engagements pris en matière de validation du procédé, par exemple la validation prospective de trois lots consécutifs à l'échelle de fabrication commerciale de chaque concentration, provenant de chaque site de fabrication commerciale.

Il faut inclure dans cette section une liste des autres engagements en matière de validation, par exemple les études sur la durée de retenue. Il faut également fournir la liste des numéros de protocole ou les autres descripteurs des études qui seront effectuées.

On doit assurer la gestion du cycle de vie de cette section en tenant à jour la liste des engagements, sauf s'ils ne sont plus pertinents (p. ex. le site de fabrication ne sert plus); cependant, lorsqu'il faut mettre à jour ou remplacer un protocole, il faut inscrire le numéro du protocole le plus récent.

2.3.P.5 Contrôle du produit médicamenteux (nom, forme posologique)

2.3.P.5.1 Spécifications (nom, forme posologique)

a) Spécifications du produit médicamenteux :

Norme déclarée (par exemple, maison, USP, B.P.)		
Version ou numéro de référence des spécifications		
Essais	Critères d'acceptation (libération et stabilité)	Méthodes analytiques (type, source, version)

Les essais doivent comprendre la formule chimique afin que la façon dont on détermine la dose soit indiquée clairement (c.-à-d. acide libre/forme basique par rapport à la forme saline).

On doit énumérer les conditions de dissolution dans une note de bas de page du tableau.

On doit utiliser les noms chimiques ou les noms non ambigus des impuretés (p. ex. les conventions de nomenclature USP ou Ph. Eur.) dans le tableau ou les inclure comme note de bas de page.

On doit clairement indiquer si les spécifications des poudres stériles diffèrent de leurs solutions reconstituées.

Lorsqu'on propose des essais réduits pour chaque analyse, on doit indiquer clairement le calendrier d'analyse dans une note de bas de page.

2.3.P.7 Dispositif de fermeture des contenants (nom, forme posologique)

a) Description des dispositifs de fermeture des contenants, y compris le nombre d'unités, la taille du contenant ou le volume :

Concentration	Nombre d'unités	Taille du contenant	Description

Le contenant devrait être décrit avec suffisamment de détails pour permettre son identification adéquate (p. ex. matériaux de fabrication, fermeture à l'épreuve des enfants). On doit indiquer les dessiccants utilisés et la composition des matériaux d'emballage primaires. On doit énumérer les matériaux d'emballage secondaires s'ils assurent une protection supplémentaire de la stabilité ou servent à

l'administration du produit (emballage secondaire fonctionnel). Il faut inclure les emballages-échantillons destinés aux médecins. Il faut fournir la liste des numéros des FMM des dispositifs de fermeture du contenant s'il y a lieu. On doit indiquer l'usage d'une atmosphère inerte, s'il y a lieu. On doit indiquer le nombre d'unités posologiques par format d'emballage. On doit décrire les matériaux d'emballage de manière non ambiguë (p. ex. le type de verre, la couleur, l'épaisseur, la taille du contenant). On doit également indiquer les numéros de code de référence. On doit inclure les produits co-emballés aux fins d'administration.

2.3.P.8 Stabilité (nom, forme posologique)

2.3.P.8.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité (nom, forme posologique)

- a) **Durée de conservation et conditions d'entreposage proposées (et durée et conditions d'entreposage en cours d'utilisation, s'il y a lieu) :**

Dispositif de fermeture du contenant	Conditions d'entreposage (et conditions d'entreposage en cours d'utilisation, s'il y a lieu)	Durée de conservation (et période limite d'utilisation, s'il y a lieu)

2.3.P.8.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité (nom, forme posologique)

- a) **Protocole de stabilité pour les lots d'engagement :**

Les lots d'engagement sont une exigence de l'International Council for Harmonisation (l'ICH). On doit inclure trois lots à l'échelle de fabrication commerciale ou, si nécessaire, le numéro des lots conformément à la Ligne directrice - Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité comme lots d'engagement sauf si l'on a effectué les études de stabilité. Si les lots servent à la fois de lots d'engagement et de lots permanents pour les études de stabilité, ils doivent être énumérés dans la section qui porte sur les engagements. Il n'est pas nécessaire d'assurer la gestion du cycle de vie des engagements en matière de stabilité, et il ne faut mentionner que les engagements les plus récents.

Paramètres de protocole	Description
Conditions d'entreposage (y compris les tolérances)	
Fréquence des essais	
Nombre et taille des lots de fabrication par concentration	
Contenants et dispositifs de fermeture	
Essais et critères d'acceptation	
Autres	

Les autres engagements relatifs à la stabilité, par exemple les études sur le transport ou les études ponctuelles comme celles qui portent sur les composés lessivables, doivent être inscrits dans cette section. Il faut également inscrire les numéros de protocole et les autres descripteurs des études à effectuer.

b) Protocole de stabilité pour les lots de fabrication permanents (c.-à-d. en cours) :

Les études de stabilité sur les lots en cours (c.-à-d. les lots annuels) sont une exigence des BPF. Lorsqu'on propose des concentrations, des formats d'emballage ou des sites de fabrication multiples à des fins commerciales, l'engagement doit clairement indiquer la façon dont on obtiendra la stabilité des lots.

Paramètres de protocole	Description
Conditions d'entreposage (y compris les tolérances)	
Fréquence des essais	
Nombre et taille des lots de fabrication par concentration	
Contenants et dispositifs de fermeture	
Essais et critères d'acceptation	
Autres	

2.3.P.8.3 Données sur la stabilité (nom, forme posologique)

- a) **On doit appliquer la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice aux lots d'engagement et aux lots de fabrication permanents (c.-à-d. en cours), s'il y a lieu :**