



Health
Canada

Santé
Canada

Ligne directrice

Monographie de produit

Date d'approbation :

2020/09/10

Date mis en vigueur :

2020/01/11



Canada 

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

Also available in English under the following title :
Product Monograph: Guidance Document

Pour obtenir des renseignements complémentaires, s'adresser à :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Ligne sans frais : 1-866-225-0709
Télécopieur : 613-941-5366
Téléscripteur : 1-800-465-7735
Courriel : publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2020.

Date de publication : novembre 2020

La présente publication peut être reproduite sans autorisation uniquement à des fins personnelles ou internes, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H164-299/2020F-PDF
ISBN : 978-0-660-35886-4
Pub. : 200166

Registre des changements du document

Version	Nom du document	Modification apportée	Dates
1	Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit	Première diffusion de la ligne directrice et des modèles	Date d'approbation 22 septembre 2003 Date mis en vigueur 1 ^{er} octobre 2004
2	Ligne directrice : Monographies de produit	Section sur le surdosage <ul style="list-style-type: none"> • Ajout d'un encadré normalisé • Déclaration des effets secondaires soupçonnés • Mises à jour administratives 	Date mis en vigueur 1 ^{er} janvier 2010
3	Ligne directrice : Monographies de produit	Renseignements sur le médicament pour le patient <ul style="list-style-type: none"> • La partie III, auparavant intitulée « Renseignements pour le consommateur », a été révisée de façon à inclure des éléments en langage clair, notamment une nouvelle formulation et un nouveau format. 	Date d'approbation 12 septembre 2013 Date mis en vigueur 1 ^{er} juin 2014
4	Ligne directrice : Monographies de produit	Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé Partie II : Information scientifiques Annexes A, B, C, D Les 5 modèles connexes <ul style="list-style-type: none"> • Ces sections ont été révisées de façon à rendre le langage plus clair, notamment par une réorganisation de l'information. 	Date d'approbation 17 juin 2016 Date de révision 9 décembre 2016 Date mis en vigueur 9 juin 2017
5	Ligne directrice : Monographies de produit	Modifications de mise en page et administratifs dans la ligne directrice <ul style="list-style-type: none"> • Suppression des annexes; intégration des informations des annexes dans le corps de la ligne directrice • Exemples ajoutés pour améliorer la compréhension 	Date d'approbation 10 septembre 2020 Date mis en vigueur 1 ^{er} novembre 2020

		<ul style="list-style-type: none">• Nouveau modèle unique « principal » pour remplacer les modèles précédents• Numérotation des sections alignée sur celle du document d'orientation et du modèle principal• L'encadré du message d'ACC-C a été retiré de la Partie II : Information scientifiques <p>Ajout d'une instruction relative aux demandes de préavis de modification</p> <p>Ajout d'instructions relatives à la traçabilité des vaccins</p>	
--	--	---	--

Avant-propos

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Elles fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas de force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document pourraient être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il convient d'en discuter à l'avance avec les responsables du secteur de programme pertinent afin que l'on n'aboutisse pas à la conclusion que les exigences législatives ou réglementaires applicables ne sont pas remplies.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou des documents supplémentaires, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans le présent document, afin que le Ministère puisse évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à s'assurer que de telles demandes sont justifiées et à documenter clairement ses décisions.

Le présent document doit être lu en parallèle avec l'avis qui l'accompagne et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables.

Tableau des matières

1	INTRODUCTION.....	9
1.1	Objectif.....	9
1.2	Portée et application	9
1.3	Énoncés de politique.....	9
1.3.1	Qu'est-ce qu'une monographie de produit?	9
1.3.2	Répercussions médicales et scientifiques.....	10
1.3.3	Répercussions réglementaires.....	10
1.3.4	Provision de renseignements	11
1.4	Révisions	11
1.5	Distribution	12
1.6	Demandes de renseignements	12
1.7	Principes directeurs	13
1.8	Utilisation du modèle principal.....	13
2	RÉDACTION D'UNE MONOGRAPHIE DE PRODUIT	13
2.1	Directives générales.....	14
2.2	Guide de style	15
	PAGE TITRE.....	16
	RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	19
	TABLEAU DES MATIÈRES.....	21
	PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	21
1	INDICATIONS.....	21
1.1	Enfants	22
1.2	Personnes âgées	23
2	CONTRE-INDICATIONS	23
3	ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	24
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
4.1	Considérations posologiques.....	25
4.2	Dose recommandée et modification posologique	25
4.3	Reconstitution.....	26
4.4	Administration	27
4.5	Dose oubliée	28

4.6	Acquisition d'images et interprétation.....	28
4.7	Instructions pour la préparation et l'utilisation.....	28
4.8	Dosimétrie des rayonnements.....	28
5	SURDOSAGE	29
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	29
6.1	Caractéristiques physiques	31
6.2	Irradiation externe	31
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	31
7.1	Populations particulières	35
7.1.1	Femmes enceintes	35
7.1.2	Allaitement.....	36
7.1.3	Enfants	37
7.1.4	Personnes âgées	38
8	EFFETS INDÉSIRABLES	38
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	40
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	41
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	42
8.3	Effets indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques	44
8.3.1	Effets indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants	44
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	44
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	45
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	46
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	46
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	46
9.3	Interactions médicament-comportement.....	46
9.4	Interactions médicament-médicament	47
9.5	Interactions médicament-aliment	47
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	47
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	48
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	48
10.1	Mode d'action.....	48
10.2	Pharmacodynamie	49

10.3	Pharmacocinétique.....	49
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	51
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	52
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		53
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	53
14	ESSAIS CLINIQUES.....	53
14.1	Études sur l'efficacité et l'innocuité.....	54
14.2	Résultats de l'étude.....	55
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	56
14.4	Immunogénicité.....	56
14.5	Essais cliniques – Médicament biologique de référence.....	57
15	MICROBIOLOGIE.....	57
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	57
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	59
16.1.1	Pharmacodynamique comparative non clinique.....	59
16.1.2	Toxicologie comparative.....	59
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	59
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		60
	Introduction.....	60
	Langue.....	60
	Guide de style.....	61
	Utilisation du modèle.....	63
GLOSSAIRE.....		70

1 INTRODUCTION

1.1 Objectif

La présente ligne directrice a pour objet d'aider les promoteurs à concevoir des monographies de produit selon les paramètres acceptables en matière de format et de contenu. Santé Canada évalue la monographie de produit dans le cadre du processus d'examen des médicaments, parce qu'elle fait partie intégrante d'une présentation de drogue nouvelle. La monographie de produit a pour but d'offrir les renseignements nécessaires pour assurer l'innocuité et l'efficacité du recours à une drogue nouvelle et d'agir également à titre de document de référence auquel seront comparés tous les documents promotionnels ou publicitaires.

La présente ligne directrice remplace la Ligne directrice : Monographie de produit (2014) et la Ligne directrice : Monographie de produit (2016) pour toutes les présentations de produits pharmaceutiques répertoriées à la section 1.2, « Portée et application ».

1.2 Portée et application

Une ébauche de la monographie de produit proposée ou révisée doit être incorporée au volume principal lorsqu'une présentation de drogue nouvelle (PDN), un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN), une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) ou un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) est déposé que ce soit pour un médicament vendu avec ordonnance ou en vente libre. Santé Canada avisera le promoteur si la présentation est jugée incomplète par rapport aux exigences de l'article C.08.002 ou C.08.003 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

1.3 Énoncés de politique

1.3.1 Qu'est-ce qu'une monographie de produit?

Une monographie de produit est un document scientifique factuel sur un médicament qui, sans avoir recours à des documents promotionnels, décrit les propriétés, les allégations, les indications et le mode d'emploi propres au médicament en question, et qui contient tout autre renseignement pouvant être requis pour une utilisation sûre, efficace et optimale de ce médicament.

Une monographie de produit doit comprendre les renseignements appropriés en ce qui concerne le nom du médicament, sa classification thérapeutique ou pharmacologique, ses effets et/ou les données de pharmacologie clinique à son sujet et ses indications. La monographie doit également comprendre les contre-indications, la posologie et le mode d'administration, les symptômes et le traitement du surdosage, les formes posologiques, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les effets sur les essais de laboratoire, les conditions d'entreposage et les données sur la stabilité, les instructions particulières de manutention, les renseignements pharmaceutiques, les renseignements sur les essais cliniques, la microbiologie, la toxicologie et les renseignements destinés aux patients. En outre, la monographie de produit devrait indiquer les dates de la première approbation et de la révision en vigueur, le cas échéant.

1.3.2 Répercussions médicales et scientifiques

Du point de vue médical et scientifique, le principal objectif d'une monographie de produit est de fournir les renseignements essentiels aux professionnels de la santé, patients et aux consommateurs pouvant être requis pour l'utilisation sûre et efficace d'un médicament.

Les renseignements fournis doivent s'avérer aussi pertinents et utiles que possible. Toutefois, on ne doit inclure dans la monographie de produit que les indications qui sont fondées sur des preuves substantielles de l'efficacité et de l'innocuité, et qui font l'objet d'une PDN ou d'une PADN, ou d'un supplément à une ou l'autre de ces présentations qui est sanctionné par un avis de conformité (AC) en vertu de l'article C.08.004 du *Règlement sur les aliments et drogues*. La monographie de produit ne constitue pas un répertoire de tous les renseignements actuellement disponibles au sujet d'un médicament.

1.3.3 Répercussions réglementaires

La monographie de produit, en tant que document, sera incluse par Santé Canada dans l'AC concernant une PDN ou, le cas échéant, un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN), une PADN ou un supplément à une PADN (SPADN).

La monographie de produit sert de document de référence auquel seront comparés tous les documents promotionnels ou publicitaires distribués ou approuvés par le promoteur au sujet du médicament en question. La monographie de produit répond aux objectifs suivants :

- Elle comprend toutes les recommandations qui doivent être faites en ce qui concerne la drogue nouvelle comme l'exigent les alinéas C.08.002(2)(k) et C.08.003(2)(h) du *Règlement sur les aliments et drogues*.
- Elle répond aux exigences liées au mode d'emploi adéquat pour les drogues nouvelles qui sont précisées dans un certain nombre d'articles traitant de l'étiquetage aux Parties C, D et G du *Règlement sur les aliments et drogues*.
- Elle indique les renseignements qui doivent être fournis sur demande en l'absence d'une notice d'accompagnement du produit pour un nouveau médicament et lorsqu'un professionnel de la santé demande des renseignements portant sur l'utilisation clinique.
- Elle indique les renseignements qui doivent être fournis aux patients en ce qui concerne l'utilisation du produit (soit Renseignements sur le médicament pour le patient).
- Elle détermine les limites et les paramètres pour tous les documents de publicité, de recommandation, de promotion ou d'information distribués ou autrement approuvés par le promoteur. Le paragraphe C.08.002(2) du *Règlement sur les aliments et drogues* interdit les publicités portant sur toute drogue nouvelle pour toute utilisation de la drogue ou sur toute allégation n'ayant pas fait l'objet d'une présentation autorisée. Puisque ces renseignements apparaissent dans la monographie de produit, aucune publication ni aucun document d'ordre professionnel ne doit être cité, distribué ou autrement offert par le promoteur s'il porte sur des allégations ou des indications n'étant pas soutenues par la monographie de produit en vigueur.

1.3.4 Provision de renseignements

Les renseignements dans la monographie de produit sont organisés de manière appropriée pour le public visé.

Documentation professionnelle

Les renseignements décrits à la « Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé » de la monographie de produit constituent la documentation professionnelle. Cette partie de la monographie de produit répond aux objectifs suivants :

- Elle indique les renseignements qui doivent être fournis lorsqu'une notice d'accompagnement du produit accompagne un nouveau médicament.
- Elle indique les renseignements qui doivent être fournis comme partie intégrante de tout document d'ordre professionnel, promotionnel ou publicitaire.

Pour un nouveau médicament, en plus de la Partie I, les renseignements décrits dans la section « Renseignements sur le médicament pour le patient » de la monographie de produit peuvent également être fournis dans la notice d'accompagnement du produit.

Renseignements sur le médicament pour le patient

L'information décrite à la section « Renseignements sur le médicament pour le patient » de la monographie de produit est destinée au patient. Cette section indique l'information devant être fournie si un dépliant d'information pour le consommateur est joint à l'emballage d'un nouveau médicament.

1.4 Révisions

Une monographie de produit peut être révisée en déposant un SPDN ou un SPADN acceptable. Le promoteur doit procéder à des révisions chaque fois que des mises à jour de la monographie de produit sont nécessaires pour y inclure des ajouts ou d'autres changements relatifs à l'innocuité (spécialement en ce qui concerne les mises en garde, les précautions, les effets indésirables et le mode d'administration) que des renseignements nouvellement disponibles peuvent rendre nécessaires. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'avertir le professionnel de la santé ou le patient des dangers particuliers ou de publier des mises en garde spéciales avant la révision de la monographie de produit.

La monographie de produit doit également être révisée chaque fois que l'on dispose de renseignements substantiels justifiant de nouvelles indications ou lorsque d'autres changements ou suppressions sont requis dans la section 1, « INDICATIONS » résultant d'information additionnelle disponible.

Les révisions de la monographie de produit doivent être conformes aux Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur l'innocuité et l'efficacité (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/changements-survenus-apres-avis-conformite/document-innocuite-efficacite.html>), aux Changements survenus après l'avis de conformité (AC) – Document sur la qualité (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/changements-survenus-apres-avis-conformite/document-qualite.html>) et au

document Questions-réponses : le Règlement sur l'étiquetage en langage clair pour les médicaments sur ordonnance – document (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/questions-reponses-reglement-etiquetage-langage-clair-2019/document.html>).

Conformément à l'alinéa C.08.006(f) du *Règlement sur les aliments et drogues*, Santé Canada peut exiger que le promoteur procède à une révision de la monographie de produit si, par suite de nouveaux renseignements, celle-ci est considérée comme fautive, trompeuse ou incomplète de quelque point de vue que ce soit. Chaque fois que des rapports périodiques sur une drogue sont exigés, conformément à l'alinéa C.08.008(a) du *Règlement sur les aliments et drogues*, le promoteur doit déterminer si des changements importants doivent être apportés à la monographie de produit en raison de ces renseignements supplémentaires.

1.5 Distribution

Le promoteur doit fournir un exemplaire de la plus récente monographie de produit (incluant les Renseignements sur le médicament pour le patient) aux professionnels de la santé lorsqu'ils demandent de la documentation professionnelle ou tout autre renseignement sur l'utilisation clinique d'une drogue. Pour les produits qui ont reçu un AC et qui sont mis sur le marché, la monographie de produit doit être disponible dans les deux langues officielles.

La section intitulée « Renseignements pour le professionnel de la santé » de la monographie de produit peut également être offerte sous forme de notice d'accompagnement du produit. Par conséquent, cette section doit être offerte dans le cadre de la promotion ou de la publicité d'un médicament ou incluse dans les manuels de référence distribués ou approuvés par le promoteur. Pour un médicament, les Renseignements sur le médicament pour le patient peuvent également être fournis dans la notice d'accompagnement du produit.

Un exemplaire de la plus récente monographie de produit (incluant les Renseignements sur le médicament pour le patient) peuvent être remis aux professionnels de la santé avant ou pendant la première promotion ou mise sur le marché directe d'une drogue nouvelle, ainsi qu'à tout professionnel de la santé à qui le promoteur vend une drogue nouvelle avant qu'elle soit généralement disponible.

Pour obtenir des renseignements complémentaires, se reporter à la Ligne directrice : Étiquetage des médicaments pharmaceutiques destinés à l'usage des humains de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/etiquetage-medicaments-pharmaceutiques-destines-usage-humains.html>).

1.6 Demandes de renseignements

La Division de la gestion de projets réglementaires de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) ou le Bureau des affaires réglementaires de la Direction des produits biologiques et radiopharmaceutiques peuvent répondre aux questions des promoteurs relatives à la soumission d'une ébauche de monographie de produit. Les demandes de renseignements généraux peuvent être envoyées à l'adresse hc.rpmd-dgpr.sc@canada.ca ou hc.brdd.ora.sc@canada.ca.

1.7 Principes directeurs

Les monographies de produit doivent être rédigées en fonction des principes directeurs suivants :

- Éviter le chevauchement des renseignements. Dans la mesure du possible, chaque élément d'information devrait n'apparaître qu'une seule fois au sein d'une même monographie.
- Les renseignements clés doivent être faciles à repérer.
- Les renseignements doivent être présentés de façon uniforme en vue d'en faciliter la récupération, particulièrement dans un environnement électronique. Cela nécessite l'uniformisation de la terminologie et l'ajout d'hyperliens pour la recherche.

1.8 Utilisation du modèle principal

Une monographie de produit devrait être élaborée dans le même logiciel que les autres documents de présentation. Un modèle électronique en format Microsoft Word est fourni sur le site Web de Santé Canada.

Les instructions pouvant s'avérer utiles dans le cadre de la rédaction d'une monographie de produit apparaissent entre crochets [...] dans le modèle sur Microsoft Word. Les informations que le promoteur doit ajouter à la monographie de produit sont également indiquées entre crochets [...]. Ces crochets doivent être retirés par le promoteur lors de la préparation.

2 RÉDACTION D'UNE MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Chaque monographie de produit comprend trois parties distinctes :

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Contient les renseignements requis pour prescrire, délivrer et administrer le médicament de façon sûre et appropriée.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

Contient la recherche et les renseignements de nature scientifique plus détaillés, tels que la toxicologie non clinique et des données d'études sur les animaux et d'essais cliniques chez l'homme. Cette partie complète et étoffe les renseignements fournis à la Partie I.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Contient les renseignements tirés des Parties I et II qui aident le patient à comprendre quel est ce médicament, comment l'utiliser et quels sont les effets secondaires possibles. Ces renseignements doivent également servir de guide pour aider les professionnels de la santé à repérer facilement les renseignements requis pour conseiller leurs patients. Ils sont présentés dans une langue et selon un format qui s'avère approprié pour les patients et le grand public. Les Renseignements sur le médicament pour le patient sont exigés pour tous les médicaments, sans égard au lieu d'utilisation (p. ex. hôpital) ou à la voie d'administration (p. ex. par un tiers).

2.1 Directives générales

La ligne directrice présente les sections de la monographie de produit dans l'ordre selon lequel elles doivent apparaître. Les sections et leurs titres ne doivent pas être omis, à l'exception de la section 3, « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » (p. ex. uniquement s'il n'y a pas d'encadré « Mises en garde et précautions importantes ») et 17, « MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN » (p. ex. uniquement s'il n'y a pas de monographies de produits de soutien). Les sections ne doivent pas être renumérotées ou modifiées, car elles doivent être cohérentes dans toutes les monographies de produits. Par exemple, « 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION » est toujours la section numéro 4.

Certaines sous-sections non applicables à un produit pharmaceutique en particulier peuvent être supprimées. Par exemple, la section « 4.8 Dosimétrie du rayonnement » peut être supprimée si le produit n'est pas un produit radiopharmaceutique. La numérotation des autres sous-sections ne change pas. L'énoncé suivant doit être inclus avant la table des matières :

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

Santé Canada reconnaît qu'il est possible que la présente ligne directrice ne traite pas des exigences en matière de renseignements propres à tous les médicaments; le recours au jugement individuel demeure déterminant dans l'évaluation de la façon de présenter les renseignements en question. Si des informations ne sont pas disponibles pour une section, le promoteur doit fournir une justification. Un des énoncés suivants ou un énoncé semblable doit être inclus dans la section applicable :

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

ou

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

- Le terme « professionnel de la santé » est celui qui est privilégié et qui doit être utilisé dans la Partie I (Renseignements pour le professionnel de la santé) et dans la Partie II (Renseignements scientifiques) de la monographie de produit lorsque l'on désire faire référence à l'ensemble des professionnels. Il doit également être utilisé en remplacement de termes tels que « fournisseur de soins de santé », « praticien de la santé », et cetera (etc.).
- Pour les produits pharmaceutiques sur ordonnance et ceux administrés ou obtenus par l'intermédiaire d'un professionnel de la santé, la monographie de produit doit être fournie à Santé Canada dans les deux langues officielles (anglais et français du Canada). Veuillez consulter la [Ligne directrice – Questions-réponses : Le règlement sur l'étiquetage en langage clair pour les médicaments sur ordonnance - document](#) pour obtenir des précisions concernant le moment auquel ces documents doivent être soumis.

- Des énoncés standards sont offerts aux promoteurs pour la rédaction de la monographie de produit. Dans la présente ligne directrice, ces énoncés sont précédés de la consigne suivante : « l'énoncé suivant ou un énoncé semblable ». Lorsqu'un énoncé standard est applicable, le promoteur se voit dans l'obligation de l'utiliser. Si un énoncé ne correspond pas à un produit particulier, le promoteur peut le modifier.
- Il faut éviter d'utiliser des mots ou des phrases dont le sens n'est pas clair (p. ex. des termes quantitatifs imprécis), qui sont difficilement définissables, vagues, trompeurs ou exprimés dans des termes qui appartiennent au style promotionnel (p. ex. unique, nouveau, pratique, puissant).

2.2 Guide de style

- Papier : 21,6 x 27,9 cm (8½ x 11 po), format vertical
- Marges : 2,5 cm (1 po) (supérieure, inférieure et latérales)
- Interligne : simple
- Police – toutes les sections : polices de caractères sans empattement (p. ex. Calibri 12 points, Arial 11 points); section « Renseignements sur le médicament pour le patient peuvent » sous forme de dépliant : polices de caractères sans empattement, texte – 10 points, tableaux – 9 points.
- Justification : gauche
- Numéros de page : en bas à droite
- Commencer chaque partie sur une nouvelle page
- Format d'en-tête : se reporter au modèle
- Lorsqu'un renvoi est inclus, un hyperlien doit être intégré au texte.
- En ce qui concerne les Parties I et II, la première utilisation de la marque nominative doit être suivie du nom propre (ou du nom usuel s'il n'y a pas de nom propre) du médicament dans sa forme posologique définitive, entre parenthèses. Lorsque l'on décrit le mode d'action d'un médicament, sa pharmacologie et sa toxicologie, le nom propre (ou le nom usuel s'il n'y a pas de nom propre) du médicament dans sa forme posologique définitive doit être utilisé.
- En ce qui concerne la section « Renseignements sur le médicament pour le patient », la marque nominative doit être utilisée pour décrire le médicament ou, s'il n'existe aucune marque nominative, le nom propre du médicament dans sa forme posologique définitive doit être utilisé. Si le médicament n'a pas de nom propre, il faut utiliser le nom usuel dans la forme posologique définitive.
- Les majuscules et les caractères gras doivent être utilisés avec parcimonie pour mettre en valeur des renseignements.
- Il ne faut pas avoir recours à la numérotation des paragraphes.
- Si vous avez recours à des abréviations dans un tableau, vous devriez inclure une légende dans la partie inférieure de ce dernier.

Des instructions supplémentaires au sujet du style sont fournies dans la section « Renseignements sur le médicament pour le patient ».

PAGE TITRE

La page titre doit présenter les renseignements suivants dans l'ordre indiqué :

- a) l'expression « Monographie de produit, incluant les renseignements sur le médicament pour le patient »;
- b) le symbole de classification (p. ex. Pr, N, T/C) le cas échéant;
- c) la marque nominative du produit pharmaceutique;
- d) le nom propre ou usuel des produits pharmaceutiques dans leur forme posologique définitive;
- e) la ou les concentrations, la ou les formes posologiques et la ou les voies d'administration (voir exemples ci-dessous);
- f) lorsque le produit pharmaceutique dans sa forme posologique définitive ne possède aucun nom propre ou usuel, établir la liste de tous les ingrédients médicinaux par leurs noms propres ou usuels, et indiquer la forme posologique du produit pharmaceutique définitif;
- g) les normes pharmaceutiques du produit pharmaceutique (p. ex. prescrites, relatives à la pharmacopée ou reconnues), le cas échéant;
- h) la catégorie et le code thérapeutiques, diagnostiques ou pharmacologiques conformément à l'index de Classification anatomique thérapeutique chimique (ATC) de l'Organisation mondiale de la Santé¹;
- i) le nom, l'adresse commerciale et le site Web du promoteur, ainsi que le nom et l'adresse commerciale du distributeur au Canada, s'il y a lieu;
- j) date : dans le cas d'une nouvelle monographie, fournir la « Date d'approbation initiale ». Pour les révisions ultérieures de toute partie de la monographie de produit, la date d'approbation initiale est conservée et est suivie de la « Date de révision » qui est la date de la monographie de produit la plus récemment autorisée;
- k) le numéro de contrôle de la présentation.

Dans les cas où la page titre est habituellement omise (c'est-à-dire dans les notices d'accompagnement du produit ou les textes publicitaires), les points a à k doivent être répétés à la page 1 de la monographie de produit.

Pour les produits ayant reçu un avis de conformité avec conditions (AC-C), les informations de l'encadré suivant doivent figurer sur la page titre (voir le modèle).

« [Marque nominative], indiqué pour :

- []

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant [Marque nominative], veuillez consulter l'[avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html) sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html> »

[Pour les autorisations de mise en marché sans conditions]

« [Marque nominative], indiqué pour :

- []

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions. »

Présentation : Se reporter au modèle.

Exemples

La quantité doit être exprimée par unité posologique, par unité de volume ou par unité de poids, en utilisant des termes standard reconnus au niveau international. La quantité de la substance active doit être liée à l'énoncé de la concentration du produit.

La concentration d'un médicament doit être pertinente pour son identification et son utilisation et doit être cohérente avec la quantité indiquée dans la composition quantitative et dans la posologie. La composition quantitative doit être exprimée en termes de masse de la fraction active.

Les excédents ou les trop-pleins ne doivent pas être inclus lors de l'indication de la quantité de substance active, car ils ne sont pas destinés à l'administration et peuvent prêter à confusion quant à la quantité finale de substance active à administrer. Toutefois, dans les cas où la présence d'un trop-plein est évidente (p. ex. lors de la reconstitution ou de la manipulation du produit), elle peut être mentionnée qualitativement dans la section correspondante.

- Drogue XY en comprimés pelliculés de 600 mg/300 mg

[où chaque comprimé pelliculé contient 600 mg de X (sous forme de sulfate) et 300 mg de Y]

- Drogue XYZ à 600 mg de X, 200 mg de Y et 150 mg de Z (en tant que sodium de 153,2 mg de Z)
- Drogue IV à 2 g par IV (en tant que sodium par IV)/par flacon [ou] 2 g/mL après reconstitution

- Vaporisateur nasal Drogue 0,1 mL (10 mcg) de médicament par vaporisation [ou] par compression/actionnement
- Les microgrammes doivent être écrits en toutes lettres ou abrégés en « mcg » uniquement

Pour les sels ou les hydrates :

- 50 mg de A (sous forme de citrate) ou un citrate de A équivalent à 50 mg de A

Pour les timbres transdermiques :

- Chaque timbre contient 750 microgrammes d'estradiol dans une taille de timbre de 10 x 10 cm, administrant 25 microgrammes d'estradiol par 24 heures

Pour les immunoglobulines :

Dans le cas des immunoglobulines normales, la distribution de la sous-classe d'IgG doit être indiquée en termes de pourcentage du total des IgG présents. La limite supérieure de la teneur en IgA doit également être indiquée.

Pour les vaccins :

La teneur en substance active par dose unitaire (p. ex. par 0,5 mL) doit être indiquée. Les adjuvants, le cas échéant, doivent être indiqués de manière qualitative et quantitative.

Pour les produits biologiques :

L'origine de la substance active doit être définie, y compris la nature de tout système cellulaire utilisé pour la production, y compris l'utilisation de la technique de l'ADN recombinant, le cas échéant (p. ex. produit dans des cellules d'embryons de poulet)².

Immédiatement après la page de titre, pour tous les produits autorisés en vertu de la politique d'avis de conformité avec conditions, inclure les renseignements suivants :

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Il faut énumérer les titres des sections de la monographie de produit qui ont fait l'objet de modifications majeures relatives à l'innocuité et à l'efficacité du produit au cours des 24 derniers mois, dans les sections suivantes uniquement :

- Indications
- Contre-indications
- Encadré mises en garde et précautions importantes
- Posologie et administration
- Mises en garde et précautions

Les changements majeurs d'étiquetage comprennent les changements de niveau I déposés avec un SPDN ou d'un SPADN pour un médicament sur ordonnance ou vendu sans ordonnance. Les critères pour déterminer les niveaux ou types de modifications sont décrits dans les documents suivants : Ligne directrice – Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur l'innocuité et l'efficacité (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/changements-survenus-apres-avis-conformite/document-innocuite-efficacite.html>) et Ligne directrice – Changements survenus après l'avis de conformité : Document sur la qualité (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/changements-survenus-apres-avis-conformite/document-qualite/lignes-directrices.html>).

Les titres des sections ayant fait l'objet de modifications, y compris les sous-titres, s'il y a lieu, doivent être énumérés dans l'ordre où ils apparaissent dans la monographie de produit, sur des lignes séparées. Les dates doivent être présentées selon le format suivant : MM/AAAA, et correspondre à la date d'autorisation. Les numéros de section doivent également être indiqués. Exemples :

1 Indications, 1.1 Enfants	12/2018
----------------------------	---------

Si plusieurs modifications ont été apportées dans la même section ou sous-section au cours des 24 derniers mois, seule la date du changement le plus récent doit être inscrite. Exemples :

4 Posologie et administration	12/2018
-------------------------------	---------

Si des modifications ont été apportées dans plusieurs sous-sections d'une même section au cours des 24 derniers mois, chaque modification doit être indiquée séparément. Exemples :

7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	12/2019
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	09/2018

Lorsqu'une nouvelle indication est autorisée avec le dépôt d'un SPDN ou d'un SPADN, de nouvelles informations sont souvent ajoutées à d'autres sections de la MP, telles que la posologie et l'administration, les effets indésirables et les essais cliniques, en plus de la section des indications. Dans ces cas, si des changements sont apportés aux cinq sections applicables, ceux-ci doivent également être pris en compte. Exemples :

1 Indications, 1.1 Enfants	08/2019
4 Posologie et administration	08/2019

Toutes les modifications majeures de l'étiquette effectuées au cours des 24 derniers mois doivent également être indiquées dans le corps de la monographie de produit où elles ont été apportées, au moyen d'une ligne sur le côté gauche de la page, pour informer le lecteur des nouveaux renseignements. Exemples :

1.1 Enfants

Sur la base des données soumises, l'innocuité et l'efficacité de Drogue X sont indiquées chez les patients pédiatriques ≥ 12 ans pour le traitement de [maladie ou affection] (voir la section 14, « ESSAIS CLINIQUES »).

L'innocuité et l'efficacité de Drogue X chez les patients pédiatriques < 12 ans n'ont pas été établies.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Chez les patients pédiatriques ≥ 12 ans, la posologie recommandée de Drogue X est un comprimé de 100 mg pris par voie orale, une fois par jour avec ou sans nourriture pendant 4 semaines. Aucun ajustement de la posologie n'est requis.

Toutes les modifications à l'étiquette majeures récentes doivent rester répertoriées pendant au moins 24 mois après la date à laquelle la modification a été autorisée. À l'expiration de la période de 24 mois, le promoteur peut choisir de déposer une demande de retrait de la liste ou d'attendre le prochain dépôt pour la retirer. Pour les présentations ultérieures, toutes les modifications à l'étiquette majeures qui ont été autorisées au cours des 24 derniers mois après la date de dépôt doivent rester répertoriées comme des modifications à l'étiquette majeures récentes, y compris la ligne verticale à gauche du texte dans le corps de la monographie du produit où ces modifications ont lieu.

Lorsqu'une modification à l'étiquette majeure récente a été retirée, un promoteur peut choisir de la conserver jusqu'à ce qu'une nouvelle présentation soit déposée. Si c'est le cas, « [Supprimé] » est placé à côté de la date d'autorisation comme suit :

3 « Encadré mises en garde et précautions importantes », Acidose lactique	[Supprimé] 04/2019
--	--------------------

Présentation : Liste (se reporter au modèle).

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections et leurs titres ne doivent pas être omis du tableau des matières, à l'exception de « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3 (p. ex. uniquement s'il n'y a pas d'encadré « Mises en garde et précautions importantes ») et la section 17, « MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN » (p. ex. uniquement s'il n'y a pas de monographies de produits de soutien). Les titres de section ne doivent pas être renumérotés ou modifiés, car ils doivent être cohérents dans toutes les monographies de produit; toutefois, les titres de sous-section ne doivent être inclus que lorsqu'ils sont pertinents.

L'énoncé suivant doit être inclus en haut du tableau des matières :

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

Présentation : Se reporter au modèle.

Après le tableau des matières, pour les médicaments biologiques biosimilaires (ci-après dénommés « biosimilaires »), inclure l'énoncé suivant :

[Marque nominative du biosimilaire (nom propre)] est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à [Marque nominative du médicament biologique de référence].

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications énumérées sont fondées sur des preuves substantielles de l'efficacité et de l'innocuité du produit tirées d'études cliniques conçues et menées de façon adéquate. Seules les indications autorisées par Santé Canada peuvent être énumérées. Une indication devrait faire précisément référence au(x) problème(s) de santé, maladie(s) ou mesure(s) prophylactique(s) pour le traitement ou la prise en charge desquels le médicament est approuvé et inclure la population de patients auxquels le médicament est destiné (p. ex. patients atteints de fibrillation auriculaire, enfants).

Seuls les nécessaires de test diagnostique homologués pour la vente par Santé Canada peuvent être cités dans cette section. Les renseignements pertinents relatifs à ces nécessaires doivent être inclus dans la section « Essais cliniques ».

Si le médicament est indiqué pour une utilisation en combinaison avec un autre médicament, l'autre médicament doit être appelé par son nom propre ou nom usuel.

Le cas échéant, un énoncé doit être inclus en vue d'indiquer que le produit est autorisé pour l'utilisation en concomitance avec d'autres formes de prise en charge de l'état pathologique en question (p. ex. la modification du style de vie en cas d'ostéoporose).

De plus, cette section doit préciser, s'il y a lieu, les conditions optimales d'emploi du produit et les limites de l'utilité de ce dernier.

Lorsque le génotype du patient ou celui d'un agent infectieux a une influence sur le résultat du traitement, les renseignements pertinents à ce sujet doivent également être inclus dans cette section.

Si le produit est contrôlé, il faut indiquer le calendrier selon lequel elle est contrôlée.

Lorsqu'il existe des situations dans lesquelles l'utilisation du produit ne s'avère pas appropriée sur le plan thérapeutique (p. ex. un traitement d'entretien par opposition à un traitement aigu), une mention en ce sens doit être incluse.

Les renseignements sur les maladies ciblées par les indications autorisées dépassent la portée de cette monographie de produit.

Pour les produits biosimilaires, la Partie I doit être remplie en important les informations de la monographie de produit du produit biologique de référence relatives aux indications à autoriser pour le biosimilaire. Les différences particulières entre le biosimilaire et le produit biologique de référence (p. ex. différences de formulation ou de présentation) doivent être notées dans les sections appropriées.

Il est reconnu que dans le cas des vaccins, une brève description de la maladie peut s'avérer utile. Si ces informations sont incluses, elles doivent être conformes au Guide canadien d'immunisation (voir <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/guide-canadien-immunisation.html>).

Présentation : Liste à puces (pour les indications) et exposé des faits.

1.1 Enfants

Pour les indications autorisées pour les adultes en général, un énoncé au sujet de l'utilisation d'un produit donné dans la population pédiatrique doit être ajouté. Le terme « enfant » s'applique généralement aux personnes âgées de 18 ans et moins, mais il est reconnu que cela peut ne pas s'appliquer à tous les produits pharmaceutiques³, par conséquent, le sous-titre « Enfants » devrait inclure l'âge sur lequel la recommandation pédiatrique est fondée. Par exemple, si les essais cliniques n'ont porté que sur des enfants de 6 à 12 ans, cette tranche d'âge doit être indiquée. Dans l'éventualité où les patients pédiatriques auraient été inclus en se fondant sur des critères autres que l'âge (p. ex. le poids), cela doit plutôt être mentionné ici. Un des énoncés suivants ou un énoncé semblable doit être utilisé :

Enfants (tranche d'âge) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de [Marque nominative] dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique. [Inclure un renvoi aux sections pertinentes.]

ou

Enfants (tranche d'âge) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

ou

Enfants (tranche d'âge) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de [Marque nominative] dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. [Inclure un renvoi aux sections pertinentes.]

Seules les informations relatives aux essais cliniques qui soutiennent directement les indications autorisées par Santé Canada doivent être incluses à la section 14, « ESSAIS CLINIQUES ».

1.2 Personnes âgées

Pour les indications autorisées pour les adultes en général, un énoncé au sujet de l'utilisation d'un produit donné dans la population gériatrique peut être ajouté. Le terme « personnes âgées » s'applique généralement aux personnes de plus de 65 ans, mais il est reconnu que cela peut ne pas s'appliquer à tous les produits; par conséquent, s'il y a lieu, le sous-titre « Personnes âgées » devrait inclure l'âge sur lequel la recommandation gériatrique est fondée. L'un des énoncés suivants ou un énoncé semblable peut être utilisé :

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

ou

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

Cette section doit décrire les contre-indications absolues, soit les situations dans le cadre desquelles un médicament donné ne doit pas être utilisé puisque les risques encourus l'emportent largement sur un quelconque avantage thérapeutique potentiel.

Dans le cas des interactions médicament-médicament ou médicament-aliment contre-indiquées, il faut inclure un bref énoncé avec un renvoi à des renseignements détaillés dans la section 9, « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ». Exemples :

[Nom propre] est contre-indiqué avec l'administration concomitante de [Produit X], car cela peut faire augmenter les concentrations de [Produit X] en raison de l'inhibition du CYP3A, ce qui peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes. Voir les sections 7, « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS » et 9, « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES »

En ce qui a trait aux réactions d'hypersensibilité, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être utilisé :

[Nom propre] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».

Présentation : Liste à puces.

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Les risques d'accident importants ou graves sur le plan clinique (p. ex. mettant la vie en danger) qu'entraîne l'administration du médicament doivent être mis en évidence dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes ». Les renseignements qui apparaissent dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » peuvent être tirés de quelque section de la monographie de produit que ce soit et seront déterminés en consultation avec Santé Canada. Les renseignements liés aux effets indésirables associées à la classe du produit qui sont importantes sur le plan clinique ou qui mettent la vie du patient en danger doivent aussi être inclus, le cas échéant, et faire l'objet d'un renvoi à la section 8, « EFFETS INDÉSIRABLES ». En l'absence de mises en garde ou de précautions importantes, cet encadré est omis, ainsi que le titre de « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Un bref énoncé apparaît dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » et fait l'objet d'un renvoi à la section appropriée de la monographie de produit qui comprend tous les détails sur le sujet. Le texte qui apparaît dans l'encadré ne doit généralement pas dépasser 20 lignes.

Pour tous les produits radiopharmaceutiques, l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » doit comprendre l'énoncé suivant ou un énoncé semblable :

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait au recours à des substances réglementées radioactives chez l'homme

L'encadré « Mises en garde et précautions importantes » doit être placé immédiatement après la section 2, « CONTRE-INDICATIONS ». L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être ajouté dans la section 7, « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS » :

Veuillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3

Présentation : Liste à puces.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les propriétés biosimilaires particulières doivent être prises en compte, telles que les matériaux de contenant du produit potentiellement allergènes ou les différences de présentation du produit qui nécessitent des instructions d'administration et des conditions d'entreposage particulières au produit biosimilaire (inclure un renvoi à la section 11, « ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT », si nécessaire).

4.1 Considérations posologiques

Énumérer brièvement les questions d'innocuité à prendre en compte lors de l'élaboration d'un schéma posologique chez un patient donné (p. ex. maladie rénale ou hépatique, âge, traitement concomitant, polymorphisme génétique, ajustement posologique, passage d'un traitement intraveineux à un traitement oral, valeurs de laboratoire avant la perfusion, exclusion d'une grossesse avant l'administration, traitements antérieurs nécessaires, durée de l'effet, temps d'imagerie après l'injection). En présence de différentes formes posologiques, la valeur de conversion doit être mentionnée lorsque les posologies ne sont pas équivalentes (p. ex. passer d'un traitement par voie intraveineuse à un traitement par voie orale en présence d'un rapport autre que 1:1).

Déterminer toute procédure de surveillance de l'innocuité qui devrait être mise en œuvre avant l'instauration du traitement, ou pendant celui-ci, pour faciliter l'administration sûre du produit (p. ex. arrêter le médicament, ajuster la posologie, retarder un traitement supplémentaire) et indiquer les mesures à prendre pour prévenir ou atténuer les effets indésirables cliniquement importantes mentionnées à la section 7, « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ».

Présentation : Liste à puces.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Fournir des renseignements détaillés et pratiques sur la dose recommandée. Les renseignements doivent comprendre les posologies, la dose initiale, la méthode optimale de modification posologique, la gamme posologique, la dose quotidienne maximale, la posologie d'entretien, la durée et la cessation du traitement. Pour les produits ayant plusieurs indications, les informations sur la posologie doivent être clairement fournies pour chaque indication, voie d'administration et forme posologique.

Des directives doivent être données en ce qui concerne les modifications de posologie nécessaires lorsqu'il faut administrer le médicament en question à des populations spéciales pour lesquelles le produit est indiqué (p. ex. enfants, aînés) ou en présence de certaines pathologies (p. ex. maladie rénale, maladie hépatique, polymorphisme génétique). Lorsqu'un descripteur d'âge est utilisé (p. ex. enfants, aînés), le groupe d'âge devrait être indiqué. En l'absence d'une indication pédiatrique autorisée par Santé Canada, cette sous-section doit mettre en évidence que ce produit n'est pas indiqué dans la population pédiatrique. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.
[Inclure un renvoi aux sections pertinentes, s'il y a lieu.]

Si aucun ajustement posologique n'est nécessaire, il faut inclure un énoncé à cet effet, par exemple :

L'ajustement posologique n'est pas requis pour l'insuffisance rénale ou hépatique.

Présentation : Exposé de faits.

4.3 Reconstitution

Solutions orales

Ces renseignements sont essentiels à la manipulation de tous les produits médicamenteux qui nécessitent une reconstitution avant d'être administrés, et doivent comporter une liste de tous les diluants recommandés à cette fin.

Les directives de reconstitution doivent comprendre le volume et le type de diluants à utiliser, ainsi que la concentration et le volume approximatifs du produit final.

Les conditions et la période d'entreposage recommandées pour chacune des solutions doivent être mentionnées (inclure un renvoi à la section 11, « ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT »).

Présentation : Exposé des faits ou tableau.

Produits parentéraux

Pour les médicaments parentéraux qui nécessitent une reconstitution ou une dilution avant d'être utilisés, les renseignements pertinents devraient être présentés dans un tableau divisé en sous-titres représentant chacune des voies d'administration recommandées. Le diluant recommandé pour chacune de ces dernières doit également figurer sous le sous-titre approprié. Les tableaux de reconstitution doivent comprendre les quatre colonnes suivantes :

- volume du flacon;
- volume de diluant nécessaire par flacon;
- volume approximatif obtenu;
- concentration par mL.

Pour l'utilisation par voie intraveineuse, les renseignements doivent être décrits séparément pour :

- l'injection intraveineuse directe;
- la perfusion intraveineuse intermittente;
- la perfusion intraveineuse continue.

Toutes les précautions particulières à prendre doivent apparaître sous le tableau. En ce qui concerne les perfusions, il faut fournir la liste de tous les liquides courants de perfusion intraveineuse dont l'incompatibilité avec le médicament en question a été démontrée; de plus, les méthodes de préparation des dilutions et l'utilisation de filtres intégrés doivent être indiquées.

Les conditions et la période d'entreposage recommandées pour chaque préparation, y compris après la reconstitution, doivent être mentionnées (inclure un renvoi à la section 11, « ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT »).

Présentation : Tableau et exposé de faits (se reporter au modèle).

4.4 Administration

Cette sous-section doit comprendre des détails au sujet des modes d'administration, particulièrement en ce qui concerne les produits parentéraux ou les autres formulations uniques, telles que les dispositifs pour inhalations, les implants et les formulations transdermiques. Lorsque des techniques aseptiques sont requises, cette information doit être ajoutée.

L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments (p. ex. dans une même solution administrée par voie intraveineuse) doit également faire l'objet d'une description. Les considérations spéciales liées à l'administration du médicament en fonction de la formulation doivent être indiquées (p. ex. ne pas écraser, ne pas diviser si noté; possibilité de saupoudrer le contenu de la capsule). Dans le cas des produits parentéraux ou de ceux dont la formulation est unique, des détails sur les techniques d'administration pour chacune des voies doivent être fournis, y compris l'utilisation en perfusion ou en lavage, etc.

Le moment de la journée au cours duquel le médicament atteindra son efficacité optimale doit être indiqué (p. ex. soirée, matin), le cas échéant. Le moment choisi pour l'administration d'une dose par rapport à la consommation de nourriture doit être indiqué à l'aide des énoncés suivants ou d'énoncés semblables :

- À jeun, 1 heure avant ou 2 heures après les repas;
- Avant les repas, habituellement de 15 à 30 minutes avant les repas;
- À jeun, de préférence; peut être pris avec de la nourriture en présence de malaises gastriques;
- Avec ou sans nourriture, peut être administré sans égard aux repas;

Pour les produits radiopharmaceutiques, des renseignements au sujet des dilutions, des modes d'administration, des mesures de radioactivité, des voies d'administration de la forme posologique et des techniques particulières doivent être inclus. La radioactivité de tous les produits radiopharmaceutiques et de toutes les doses destinés aux patients doit être mesurée; ainsi, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

On doit mesurer la dose destinée au patient à l'aide d'un système de calibrage approprié avant de la lui administrer.

Il est bien entendu que des situations pourraient se présenter, telles que le recours à des radioisotopes émettant des rayons bêta mous, où il est impossible de mesurer la dose destinée au patient; dans de telles situations, l'énoncé apparaissant ci-dessus n'est évidemment pas requis.

L'aspect, le pH et la pureté radiochimique du produit radiopharmaceutique doivent être déterminés avant que ce dernier ne soit administré au patient.

Les spécifications du fabricant en ce qui concerne l'aspect, le pH, la pureté radiochimique, l'impureté chimique/radiochimique, la radioactivité totale, l'activité massique, la concentration radioactive, l'osmolalité et la dimension des particules doivent, le cas échéant, être indiquées, accompagnées des méthodologies proposées pour assurer les résultats du contrôle de la qualité.

Présentation : Exposé des faits ou tableau.

4.5 Dose oubliée

Fournir des directives sur les mesures à prendre lorsqu'un patient oublie de prendre une dose.

Présentation : Exposé de faits.

4.6 Acquisition d'images et interprétation

Cette sous-section s'applique aux produits radiopharmaceutiques. Indiquer les exigences précises à l'acquisition d'image et à l'interprétation, telles que celles qui s'appliquent au type de matériel, au calibrage, au délai de balayage ou de scintigraphie à la suite de l'injection, à l'emplacement des vues et à la fréquence des images.

4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation

Pour les produits radiopharmaceutiques, inclure des instructions détaillées sur la préparation à partir des trousse, ainsi que des instructions au sujet du processus d'élution à partir des générateurs. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Les composants du flacon de réactif sont stériles et apyrogènes. Il est primordial de suivre les directives à la lettre et de se conformer à des mesures d'asepsie rigoureuses.

Avoir recours à une technique aseptique et porter des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation.

Effectuer tous les transferts de solutions radioactives à l'aide d'une seringue adéquatement blindée et assurer un blindage adéquat autour du flacon au cours de la durée de vie utile du produit radioactif.

4.8 Dosimétrie des rayonnements

Cette section s'applique aux produits radiopharmaceutiques. Inclure les estimations établies en ce qui concerne les doses de rayonnement absorbées par les organes et les tissus d'un humain adulte moyen à la suite de l'administration de la quantité (activité) recommandée d'un produit radiopharmaceutique. La voie d'administration doit être précisée, et les données doivent être présentées sous forme de tableau. Tous les organes cibles et à risque doivent être mentionnés. Les estimations quant à la dose de rayonnement absorbée doivent être exprimées en mGy/MBq (rad/mCi) par activité unitaire injectée ou par dose maximale recommandée. Le mode de calcul (y compris les paramètres et les modèles) doit être déterminé. Les estimations de dose en ce qui concerne tout radiocontaminant doivent être fournies sous la forme d'une dose distincte ou exprimées sous forme de pourcentage des estimations de la dose totale. L'équivalent de dose efficace ou la dose efficace exprimés en mSv/MBq (rem/mCi) doivent être inclus dans le tableau des estimations de dose.

Dose finale estimée (le modèle et la méthode de calcul doivent être indiqués).

Présentation : Tableau (se reporter au modèle).

5 SURDOSAGE

Cette section est destinée à alerter le professionnel de la santé des signes et symptômes d'une surdose, y compris en cas de consommation aiguë et/ou prolongée, et sur les mesures à prendre en cas de surdose. Inclure les renseignements suivants :

- une description des signes et symptômes aigus et/ou à long terme de surdose;
- les séquelles ou complications potentielles qui peuvent se produire avec le médicament, p. ex. toxicité pour les organes;
- le traitement actuellement recommandé en cas de surdosage (p. ex. surveillance, utilisation d'agonistes/antagonistes/antidotes, méthode pour augmenter l'élimination et/ou autres interventions cliniques);
- les procédures qui, en raison de l'expérience avec ce médicament particulier ou un autre similaire, sont connues comme étant superflues ou inappropriées ou pourraient vraisemblablement l'être (p. ex. celles qui peuvent être dangereuses pour le patient).

On peut comprendre des données tirées d'essais réalisés chez des animaux et *in vitro* appropriées seulement si des données chez les humains ne sont pas disponibles.

Tenir compte des populations particulières (p. ex. aînés, enfants, personnes souffrant d'insuffisance hépatique) pour lesquelles la concentration du produit (y compris l'ingestion d'une seule dose unitaire) peut provoquer un empoisonnement mortel; de la dose létale pour l'humain (si elle est disponible); et de la dose maximale signalée avec récupération, avec ou sans dommage résiduel. Exemples :

Les signes et symptômes fréquemment observés en cas de surdose sont les nausées, les vomissements, l'anémie et la néphrotoxicité.

Il n'existe pas d'antidote particulier. Cesser immédiatement le traitement. L'hémodialyse peut être indiquée.

Présentation : Exposé de faits.

L'encadré suivant doit être ajouté à la fin de la section 5, « SURDOSAGE » :

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Comprendre les informations suivantes dans un tableau récapitulatif au début de cette section :

- toutes les formes posologiques autorisées et la concentration de l'ingrédient médicinal pour chacune des formes posologiques (p. ex. suspension/50 mcg [microgrammes] par pulvérisation à dose mesurée);

- toutes les formes posologiques autorisées et la concentration de l'ingrédient médicinal pour chacune des formes posologiques (p. ex. comprimé/50 mcg [52,5 mcg sous forme de sel]);
- la voie d'administration recommandée pour chaque forme posologique;
- le cas échéant, la composition (p. ex. les composants de la capsule, de l'enrobage, du timbre) pour chacune des concentrations de chaque forme posologique;
- une liste qualitative en ordre alphabétique de tous les ingrédients non médicinaux.

La terminologie relative à la voie d'administration, à la forme posologique, aux unités de mesure et aux types d'emballage sera conforme à celle publiée par Santé Canada.

Si les différentes concentrations du produit contiennent des ingrédients identiques, elles doivent être regroupées dans la mesure du possible. Si les différentes concentrations contiennent des ingrédients différents, elles doivent être énumérées sur des lignes distinctes.

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

Présentation : Tableau (se reporter au modèle).

Une description complète des caractéristiques physiques de chacune des formes posologiques autorisées doit être fournie, y compris les marques identifiables. D'autres articles (tels que ceux qui sont nécessaires pour le contrôle de l'administration ou de la qualité, la reconstitution, l'élution, etc.) doivent également être inclus.

Les autres renseignements propres à une formulation particulière doivent apparaître dans cette section (p. ex. les composants inertes demeurent intacts à la suite de l'élimination).

Une description du type et de la dimension de tous les formats de conditionnement autorisés doit être incluse (p. ex. « disponible en flacons de 100, de 500 et de 1 000, et en emballages-coques de 100 »). Les renseignements au sujet du conditionnement (p. ex. latex) ou d'un risque de contamination croisée pendant la fabrication (p. ex. arachides, gluten) qui peuvent avoir un effet sur la sécurité des patients doivent être décrits.

Présentation : Exposé de faits.

Description

Pour les biosimilaires uniquement, sinon supprimer ce sous-titre. Inclure une description narrative du médicament biologique biosimilaire qui est similaire à celle de la monographie du médicament biologique de référence. Intégrer des modifications si nécessaire lorsqu'il existe des différences descriptives entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence en raison, par exemple, de différences de formulation.

Présentation : Exposé de faits.

6.1 Caractéristiques physiques

Pour les produits radiopharmaceutiques uniquement, sinon supprimer ce sous-titre. Inclure une brève description des caractéristiques physiques, y compris la demi-vie physique, les principales données d'émission de radiation et le diagramme de décroissance physique (sous forme de tableau). Dans le cas des générateurs, les caractéristiques physiques doivent être fournies tant pour l'élément mère radioactif que pour l'élément de filiation. D'autres renseignements plus détaillés (p. ex. pH, dimension particulaire) doivent être inclus dans la section 13 « INFORMATION PHARMACEUTIQUES ».

Présentation : Tableau.

6.2 Irradiation externe

Pour les produits radiopharmaceutiques, cette sous-section doit inclure une brève description de l'irradiation externe du radio-isotope déjà présent dans le produit final ou devant être utilisé dans le processus de reconstitution. Include the specific gamma ray constant for the radioisotope, and the radiation attenuation by lead shielding (in tabular format). For Generators, the physical decay chart for both the parent and the daughter radionuclides should be included.

Présentation : Tableau.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Comprendre des renseignements importants sur le plan clinique sur tous les effets pouvant mettre en danger le patient, ainsi que les précautions que le médecin, le professionnel de la santé ou le patient doivent prendre afin d'assurer une administration sûre et efficace du médicament en question.

Pour les produits sanguins, comprendre l'énoncé suivant :

Ce produit est préparé à partir de grands bassins de plasma humain. Ainsi, il est possible qu'il contienne des agents causatifs de maladies virales ou d'autres maladies indéterminées.

Les produits pharmaceutiques radioactifs

Pour tous les produits radiopharmaceutiques, un énoncé sur les restrictions particulières en ce qui concerne l'utilisation doit être fourni pour compléter les renseignements que contient l'encadré « Mises en garde et précautions importantes ». Les énoncés suivants ou des énoncés semblables doivent être inclus pour tous les produits radiopharmaceutiques :

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de produits radiopharmaceutiques. La gestion appropriée de la thérapie et des complications n'est possible que lorsque des installations adéquates de diagnostic et de traitement sont rapidement utilisables.

Le produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans un environnement clinique autorisé. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux règlements ou aux autorisations appropriées des organismes officiels locaux compétents.

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, la prudence s'impose afin que le patient ne soit exposé qu'à l'irradiation nécessaire pour évaluer son état, ce qui permet également de protéger le personnel œuvrant dans ce domaine.

Les restrictions quant à l'utilisation des trousse radiopharmaceutiques doivent être indiquées. Les énoncés suivants ou des énoncés semblables doivent être inclus :

Les substances contenues dans cette trousse servent à la préparation de <produit> et ne doivent pas être directement administrées au patient.

Les substances contenues dans la trousse ne sont pas radioactives. Cependant, dès l'adjonction du radionucléide (p. ex. ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{90}Y), il faut isoler convenablement la préparation finale afin de réduire au minimum la radioexposition à laquelle sont soumis le personnel œuvrant dans le domaine et les patients.

Dans le cas des trousse utilisées pour la préparation du ^{99m}Tc , l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Les réactions déclenchées par le marquage du ^{99m}Tc dépendent de la façon dont on conserve l'étain (ion stanneux) à l'état réduit. Il ne faut donc pas utiliser du pertechnétate de sodium ^{99m}Tc qui renferme des oxydants.

Généralités

Des sous-titres doivent être utilisés pour grouper les renseignements dans cette section. Tous les sous-titres doivent être présentés par ordre alphabétique, comme ci-dessous, et n'être utilisés que lorsqu'ils sont pertinents.

Pour un sous-titre particulier, s'il n'y a aucun effet susceptible de présenter un risque pour le patient ni aucune précaution à respecter par le médecin, le professionnel de la santé ou le patient afin d'assurer l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation du médicament, le sous-titre en question doit être omis.

Des sous-titres supplémentaires peuvent aussi être utilisés. Les renseignements apparaissant dans chaque sous-section doivent être classés en ordre d'importance décroissant.

Comprendre des renseignements qui ne correspondent à aucun des sous-titres apparaissant ci-dessous.

Pour les produits dérivés du plasma, les risques inhérents au produit doivent être expliqués. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux (comme des virus) qui peuvent engendrer la maladie. Les risques que ces produits transmettent un agent infectieux ont été atténués par la sélection des donneurs de plasma en fonction de leur exposition antérieure à certains virus, par l'exécution de tests visant à dépister la présence de certaines infections virales en cours et par l'inactivation et/ou le retrait de certains virus. (Ajouter les mesures de réduction du titre viral qui s'appliquent au produit.) Malgré ces mesures, les produits en question détiennent toujours le potentiel de transmettre la maladie. Il est de plus possible que certains agents infectieux inconnus soient présents dans ces produits. Les personnes qui reçoivent des injections de produits sanguins ou plasmatiques peuvent présenter, à terme, les signes et/ou les symptômes de certaines infections virales.

Cancérogénèse et mutagénèse

N'inclure que des données chez l'humain lorsqu'il existe des preuves que le produit est cancérigène ou mutagène. Lorsque l'on ne dispose que de données tirées d'essais chez les animaux, un renvoi aux données sur les animaux de la section 16, « TOXICOLOGIE NON CLINIQUE », doit être fourni.

Cardiovasculaire

Comprendre l'allongement de l'intervalle QTc. Comprendre un renvoi à la section 10.2, « Pharmacodynamie », le cas échéant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Inclure tous les effets qui peuvent nuire à la faculté d'exécuter une tâche nécessitant une attention particulière, comme conduire des véhicules ou utiliser des machines, ainsi que l'énoncé suivant ou un énoncé semblable :

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Considérations péri-opératoires

Inclure des renseignements sur la prise en charge avant, pendant et après l'intervention. Des détails pratiques sur la cessation de l'administration du médicament ou la modification de la posologie doivent être fournis.

Contamination (pour les produits radiopharmaceutiques)

Inclure des renseignements pratiques destinés au patient et visant à réduire au minimum le risque de contamination à la suite de l'administration du produit. Ces renseignements doivent également figurer dans les « Renseignements sur le médicament pour le patient ». Les renseignements suivants doivent être communiqués au patient, le cas échéant :

Les mesures suivantes doivent être appliquées jusqu'à 12 heures après l'administration du produit radiopharmaceutique : Le patient doit tirer la chasse d'eau plusieurs fois après avoir utilisé les toilettes. Lorsque du sang ou de l'urine se répand accidentellement sur des vêtements, ceux-ci doivent être lavés séparément ou être entreposés de 1 à 2 semaines afin de tenir compte de la désintégration radioactive.

Des précautions particulières, telles que le cathétérisme vésical, doivent être prises à la suite de l'administration du produit à des patients incontinents afin de réduire les risques de contamination radioactive des vêtements, de la literie et de l'environnement du patient.

Dépendance/tolérance

Comprendre les effets résultant de la dépendance physique et psychologique. La quantité de médicament utilisée, la durée d'utilisation et les caractéristiques de la dépendance et du sevrage doivent faire l'objet d'une description. Les moyens de traiter les effets de la dépendance doivent être indiqués.

Endocrinien/métabolisme

Ce sous-titre doit indiquer le polymorphisme génétique, le cas échéant.

Gastro-intestinal

Génito-urinaire

Hématologique

Hépatique/biliaire/pancréatique

Dans la mesure du possible, il faut faire mention, dans la description, du caractère idiopathique par rapport au caractère métabolique de l'insuffisance hépatique.

Immunitaire

Comprendre les effets engendrés par la modification de l'immunoréactivité, laquelle s'exprime sur le plan clinique sous forme d'immunoactivation, de réactivation ou d'immunosuppression.

L'immunogénicité ou l'allergénicité doivent se voir accorder une attention particulière, le cas échéant.

Musculo-squelettique

Inclure les informations relatives aux événements inflammatoires rhumatismaux ou musculo-squelettiques.

Neurologique

Ophthalmologique

Oreille/nez/gorge

Peau

Les renseignements sur les réactions locales à l'administration de la vaccination doivent être décrits ici. Le cas échéant, les réactions chez l'homme attribuables à la photosensibilité (réactions photoallergiques ou phototoxiques) doivent être indiquées. Lorsque l'on ne dispose que de données non cliniques, un renvoi aux données à la section 16, « TOXICOLOGIE NON CLINIQUE », doit être fourni.

Psychiatrique

Les changements de comportement, ou les comportements potentiels (p. ex. idéations suicidaires) doivent être indiqués.

Rénal

Respiratoire

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Renvoi à d'autres sections pertinentes (p. ex. sections 2, « CONTRE-INDICATIONS », 7.1.1, « Femmes enceintes »); inclure des informations sur la contraception pour les femmes et les hommes.

Fertilité

Un résumé des données pertinentes concernant les effets du médicament sur la fertilité provenant d'une exposition chez les animaux ou chez les humains doit être inclus dans ce sous-titre. En l'absence de renseignements, il doit être clairement indiqué qu'il n'existe aucune donnée.

Fonction sexuelle

Cette sous-section inclut les effets sur le désir sexuel, la fonction érectile, l'orgasme et l'éjaculation.

Risque tératogène

Les effets tératogènes et non tératogènes sur le fœtus doivent être mentionnés. En cas de contre-indication pendant la grossesse, il faut l'indiquer dans la section 2, « CONTRE-INDICATIONS ».

Sensibilité et résistance

Surveillance et analyses de laboratoire

Indiquer les paramètres de surveillance importants (p. ex. tension artérielle), les observations et les essais de laboratoire ou autres qui sont nécessaires pour contrôler la réaction au traitement et les effets indésirables possibles. La fréquence de la surveillance avant, pendant et après le traitement doit être indiquée. Des renseignements sur la gamme de valeurs normales et anormales prévue dans une situation particulière doivent être fournis. La réponse adéquate à apporter si des valeurs particulières sont observées aux essais de laboratoire doit être indiquée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Inclure les renseignements relatifs aux registres de grossesse. La disponibilité d'un registre d'exposition pendant la grossesse doit également être incluse dans les Renseignements sur le médicament pour le patient. Si des renseignements sur les malformations congénitales et les fausses couches sont disponibles pour la population de patients pour laquelle le médicament est indiqué, ils doivent également être indiqués.

Le type de données doit être brièvement mentionné (études menées chez l'homme ou chez l'animal) et des recommandations (p. ex. éviter le médicament au cours d'un trimestre particulier) portant sur la façon de prescrire le médicament en toute sûreté doivent être fournies.

Les effets tératogènes et non tératogènes sur l'embryon/le fœtus/le nouveau-né doivent être mentionnés (p. ex. symptômes de sevrage, hypoglycémie). S'il est contre-indiqué pendant la grossesse, il faut l'indiquer ici et faire un renvoi à la section 2, « CONTRE-INDICATIONS ». Inclure les renseignements suivants, s'ils sont disponibles :

- risque associé à la maladie pour la mère et/ou pour le fœtus;
- effets indésirables chez la mère;
- effets indésirables chez l'embryon, le fœtus ou le nouveau-né;
- travail et/ou accouchement.

Inclure un renvoi à la section 4, « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION » lorsque des ajustements posologiques sont justifiés pendant la grossesse et la période postnatale.

Le degré d'exposition lors de la grossesse au cours des essais cliniques doit être mentionné :

Élevé : > 1 000 grossesses

Limité : < 1 000 grossesses⁴

Très limité : cas particuliers seulement

Aucune expérience

Une mention doit apparaître lorsque le médicament n'est pas absorbé de façon systémique et ne risque pas de nuire indirectement au fœtus.

Pour l'utilisation de produits radiopharmaceutiques pendant la grossesse, il convient d'inclure l'énoncé suivant ou un énoncé semblable :

Chez la femme en âge de procréer, il est préférable de faire passer la scintigraphie dans les 10 jours qui suivent le début des menstruations, ou après avoir vérifié que la femme n'est pas enceinte, surtout quand cet examen peut être différé. Il convient d'évaluer le bienfait associé à l'utilisation d'un produit radiopharmaceutique de diagnostic par rapport au risque possible pour un embryon ou un fœtus.

7.1.2 Allaitement

Lorsqu'un médicament est absorbé de façon systémique, des renseignements sur son excrétion dans le lait maternel et ses effets sur le nourrisson doivent être fournis. Les effets indésirables prévisibles chez le nourrisson doivent être mentionnées et les mesures suggérées pour éviter une exposition élevée chez le nourrisson doivent être fournies. Le potentiel d'effets indésirables graves ou d'oncogénicité doit être clairement indiqué.

En l'absence de données tirées d'études menées chez la femme, des données pertinentes tirées d'études menées chez les animaux (p. ex. effets indésirables, concentration décelée dans le rapport lait/plasma) doivent être offertes; de plus, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être utilisé :

On ignore si ce [produit] [Marque nominative] est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

Pour une administration radiopharmaceutique, à moins que des études n'aient démontré que le produit n'est pas excrété dans le lait maternel, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Lorsque l'évaluation des avantages et des risques justifie l'administration de ce produit à des femmes qui allaitent, l'allaitement au sein doit être remplacé par un allaitement artificiel.

7.1.3 Enfants

Il faut inclure la surveillance et les dangers particuliers associés à l'administration pédiatrique du médicament. Le terme « enfant » s'applique généralement aux personnes âgées de 18 ans et moins, mais il est reconnu que cela peut ne pas s'appliquer à tous les produits⁵, par conséquent, le sous-titre « Enfants » devrait inclure l'âge sur lequel la recommandation pédiatrique est fondée. Par exemple, si les essais cliniques n'ont porté que sur des enfants de 6 à 12 ans, cette tranche d'âge doit être indiquée. Dans l'éventualité où les patients pédiatriques auraient été inclus en se fondant sur des critères autres que l'âge (p. ex. le poids), cela doit plutôt être mentionné ici.

En l'absence d'une indication pédiatrique autorisée par Santé Canada, cette sous-section doit répéter que ce produit n'est pas indiqué dans la population pédiatrique, et l'énoncé suivant doit être utilisé.

Enfants (tranche d'âge) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

ou

Enfants (tranche d'âge) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de [Marque nominative] dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. [Inclure un renvoi aux sections pertinentes.]

Les renseignements liés aux risques concernant l'innocuité associés à l'utilisation du produit dans la population pédiatrique doivent apparaître ici (que l'indication dans la population pédiatrique soit autorisée ou non), y compris la tranche d'âge concernée, lorsqu'elle est connue. Les mises en garde doivent mettre en évidence les événements différents de ceux observés chez l'adulte ou ceux qui sont plus graves. Un énoncé doit préciser que les mises en garde concernant les adultes sont aussi pertinentes pour l'utilisation pédiatrique.

La présentation de mises en garde associées à l'exposition à long terme et à court terme peut être pertinente s'il y a des différences. Les références à l'exposition à long terme doivent être quantifiées (p. ex. essai de 52 semaines).

7.1.4 Personnes âgées

Traiter la surveillance particulière requise et les dangers associés à l'administration du médicament chez les populations gériatriques. Un renvoi aux sous-titres « Rénal » et « Hépatique » doit apparaître, le cas échéant. Le terme « personnes âgées » s'applique généralement aux personnes de plus de 65 ans, mais il est reconnu que cela peut ne pas s'appliquer à tous les produits, par conséquent, le sous-titre « Personnes âgées » doit mentionner l'âge sur lequel la recommandation gériatrique est fondée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Définitions et terminologie

L'application des directives de la section « Effets indésirables » de la ligne directrice dépend en partie de l'interprétation des termes suivants : « effets indésirable », « événement indésirable » et « effet indésirable grave ».

Un « effet indésirable », aux fins de la présente ligne directrice, est un effet non intentionnel qui peut raisonnablement être lié à l'utilisation d'un médicament et correspond à la définition réglementaire de « réaction indésirable à une drogue⁶ ».

Un « événement indésirable », aux fins de la présente ligne directrice, n'a pas nécessairement de relation de cause à effet avec le médicament en question. S'il y a quelque raison que ce soit de soupçonner que l'événement est lié à l'utilisation du médicament, l'événement est probablement un effet indésirable.

Un « effet indésirable grave », aux fins de la présente ligne directrice, correspond à la définition réglementaire de « réaction indésirable grave à une drogue⁶ ».

Se reporter à la section « Glossaire » pour des définitions plus détaillées.

Dictionnaire médical des activités de réglementation (MedDRA)

Le MedDRA (« Medical Dictionary of Regulatory Activities », www.meddra.org) servira de référence terminologique privilégiée pour décrire les effets indésirables. Cela se fera au niveau terminologique recommandé, bien que dans certains cas l'utilisation du niveau terminologique le plus bas ou le niveau terminologique le plus haut puisse s'avérer approprié. La version du MedDRA utilisée pour les données décrites doit être indiquée.

Les effets indésirables signalés sous des termes différents dans la base de données, mais qui concernent le même phénomène (p. ex. sédation, somnolence, endormissement) ou physiopathologie de la maladie dans plus d'un organe ou système (p. ex. insuffisance cardiaque congestive : dyspnée nocturne, angine, œdème pédiex) doivent être regroupés comme un seul effet indésirable pour éviter d'édulcorer ou d'occulter les effets réels.

Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS)

La norme pour la définition des termes de fréquence sera fondée sur la convention du CIOMS, comme suit :

Très courant : $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Courant (fréquent) : $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)

Peu courant (non fréquent) : $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)

Rare : $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$ ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$)

Très rare : $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$), y compris les déclarations isolées

Renseignements généraux

La section « Effets indésirables » comprend des renseignements sur les effets indésirables observés au cours des essais cliniques et la pharmacovigilance. Les renseignements concernant les effets indésirables observés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché doivent être présentés séparément, de façon claire et logique, sous forme de tableau, si possible. Les renseignements à inclure seront déterminés en consultation avec Santé Canada.

Les facteurs suivants peuvent être examinés et inclus dans les effets indésirables s'il y a lieu :

- fréquence de déclaration;
- fréquence supérieure à celle observée avec le placebo ou le produit témoin;
- signes de relation dose-réponse;
- relation temporelle et signes à l'interruption et à la reprise du traitement;
- compatibilité avec la pharmacologie caractérisée du médicament;
- effet de classe;
- événements graves, y compris les événements rares qui sont généralement liés à une pharmacothérapie. Ces effets indésirables doivent être énumérés, même si elles n'ont été signalées qu'à une reprise ou deux, à moins qu'il soit indubitable qu'une relation causale est exclue. En voici quelques exemples :
 - insuffisance hépatique;
 - agranulocytose;
 - rhabdomyolyse;
 - purpura thrombopénique idiopathique;
 - intussusception;
 - hypersensibilité.

De plus, les renseignements sur les effets indésirables dans le cas des vaccins doivent être ventilés en fonction de l'âge du patient et doivent mentionner les expériences cliniques canadiennes pertinentes.

L'inclusion d'événements peu fréquents et mineurs, habituellement observés en l'absence de pharmacothérapie ou non reliés de façon convaincante au médicament, doit être évitée. Il faut noter qu'il n'existe aucun algorithme universellement accepté pour évaluer la causalité afin d'appuyer la conversion d'événements indésirables en effets indésirables. Les résultats des tests de signification doivent être omis à moins qu'ils ne représentent des renseignements

utiles et ne soient basés sur une hypothèse de départ dans le cadre d'une étude adéquatement conçue.

Pour les biosimilaires, les renseignements sur les effets indésirables des médicaments dans les sous-sections suivantes doivent être identiques à ceux de la monographie du médicament biologique de référence (y compris les descriptions et les tableaux), sauf que seuls les renseignements sur les effets indésirables qui présentent un intérêt pour les indications autorisées pour le biosimilaire doivent être inclus. Inclure l'énoncé suivant :

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé la [Marque nominative du biosimilaire] au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Résumer les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui peuvent influencer sur les décisions de prescrire le médicament ou s'avérer utiles pour l'observation et la surveillance des patients ou pour offrir des conseils à ces derniers et leurs fournisseurs de soins.

Fournir des informations sur les effets indésirables les plus graves ou les plus fréquentes, ou celles pour lesquelles des cas particulièrement graves ont été signalés. Les fréquences doivent être indiquées aussi précisément que possible. Il ne devrait pas s'agir d'un résumé de la base de données sur l'innocuité.

Les effets indésirables ou inattendus décrites dans d'autres sections de la monographie de produit doivent faire l'objet d'un renvoi ici. Il faut éviter les termes subjectifs (p. ex. bien toléré) puisqu'ils sont imprécis, mal définis ou appartiennent au registre promotionnel. Les effets indésirables les plus graves ou les plus fréquentes peuvent être décrites comme suit :

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés [à préciser chez les adultes/enfants, avec la tranche d'âge] sont la nausée (34 %), les vomissements (22 %), la diarrhée (18 %) et la neutropénie fébrile (0,4 %).

Il faut faire un renvoi à la section 7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS » lorsqu'il y a des mesures à prendre pour éviter des effets indésirables précises, ou des mesures à prendre en cas d'effets précis.

Pour les produits d'association, inclure une déclaration au début de cette section indiquant quelles effets indésirables particulières sont habituellement attribuées à quelle substance active de l'association, lorsqu'elle est connue.

Cette sous-section doit souligner ce qui suit :

1. Les effets indésirables graves;
2. Les effets indésirables les plus fréquentes (p. ex., qui se produisent à une fréquence de 10 % ou plus);

3. Les effets indésirables qui nécessitent le plus souvent le recours à une intervention clinique, notamment :
 - abandon du traitement;
 - modification posologique;
 - administration concomitante de médicaments pour traiter les symptômes des effets indésirables;
 - surveillance étroite;
4. Les facteurs qui peuvent influencer sur les risques d'apparition ou la gravité d'un effet :
 - état pathologique;
 - traitement concomitant;
 - sous-groupe démographique;
 - dose;
 - durée du traitement (p. ex. effets indésirables apparaissant au début du traitement, mais se résorbant avec la poursuite du traitement, ou effets indésirables qui pourraient n'apparaître qu'à l'occasion d'un traitement de longue durée);
5. Dans certains cas, il peut être approprié d'énumérer les effets indésirables graves habituellement associées à la classe de médicament, mais qui n'ont pas été observées au cours des essais cliniques sur ce médicament en particulier.

Présentation : Exposé de faits.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Énoncé général

Afin de permettre une compréhension commune au moment d'interpréter les données sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirées d'essais cliniques, l'énoncé d'introduction suivant (ou un énoncé semblable) doit être utilisé :

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Des tableaux séparés peuvent être requis pour différentes indications (p. ex. indication oncologique et non oncologique) ou différentes formulations (p. ex. orale, intraveineuse) ou différentes associations de médicaments.

Les effets indésirables peuvent également être liés au métabolisme des produits génétiquement déterminés. Par exemple, les sujets ou les patients ayant une déficience d'une enzyme donnée peuvent présenter un taux ou une gravité différente des effets indésirables. Cela doit être mentionné le cas échéant et mis en corrélation avec les données des essais cliniques.

8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants

Les effets indésirables observés dans des essais pédiatriques à l'appui direct de l'indication autorisée pour les populations pédiatriques doivent se concentrer sur les effets qui sont plus fréquentes, plus graves ou différentes par rapport à celles observées chez les adultes. Un énoncé doit préciser que les effets concernant les adultes sont aussi pertinentes pour l'utilisation pédiatrique. La présentation de mises en garde associées à l'exposition à long terme et à court terme peut être pertinente s'il y a des différences. Dans ce contexte, on ne doit pas présenter de tableaux complets des effets indésirables. Une description textuelle des effets pertinents sur le plan clinique est préférable.

En l'absence d'une indication pédiatrique autorisée par Santé Canada, et seulement lorsqu'il y a des différences importantes entre les adultes et les enfants concernant l'innocuité, un bref énoncé sur les effets indésirables observés lors des essais cliniques doit être présenté.

Le cas échéant, inclure et décrire : les caractéristiques de l'âge, toute différence cliniquement pertinente (c'est-à-dire la gravité ou la réversibilité d'effet indésirable) entre les profils d'innocuité dans les populations adultes et pédiatriques, ou tout groupe d'âge pertinent, les incertitudes dues à une expérience limitée. Si le profil d'innocuité observé est cohérent entre les enfants et les adultes, cela pourrait être indiqué.

Présentation : Exposé de faits.

Description des sources de données

La présentation des données sur les effets indésirables à un médicament doit être précédée d'une description brève et claire de la source des données. Elle doit comprendre l'exposition globale (nombre de patients, posologie, calendrier, durée du traitement), la population de patients, les données démographiques, une courte description du plan de l'étude (p. ex. contrôlé par placebo ou par substance active), la composition du groupe témoin, toute exclusion importante et tout autre renseignement pertinent.

Fréquence relative des effets indésirables

La fréquence d'un effet indésirable en particulier doit être dérivée de tous les événements indésirables survenant pendant le traitement, indépendamment de l'opinion du chercheur quant à la relation entre l'événement et le médicament à l'étude.

L'inclusion ou l'exclusion de données de comparaison dans cette sous-section de la monographie de produit doit être décidée en consultation avec Santé Canada.

Les effets indésirables courants et très courants (qui surviennent à une fréquence d'au moins 1 %) doivent être présentés dans un tableau. La fréquence limite pour l'énumération des effets indésirables courants identifiés à partir d'essais cliniques doit être adéquate par rapport à la taille et à la composition de la base de données sur l'innocuité et doit être déterminée en consultation avec Santé Canada. La fréquence limite doit être indiquée dans l'en-tête du tableau et dans le texte accompagnant le tableau.

Un seul tableau est préférable. Il est approprié d'avoir recours à plusieurs tableaux lorsque le profil des effets indésirables d'un médicament en question diffère considérablement d'un cadre à un autre. Le contenu des tableaux supplémentaires doit se limiter aux effets indésirables pour lesquelles les fréquences diffèrent significativement. D'importantes différences peuvent être attribuables aux éléments suivants :

- diverses indications de produit;
- formulations;
- sous-groupes démographiques;
- durée des études;
- schémas posologiques;
- types d'études (p. ex. une étude faisant l'objet d'un contrôle étroit par opposition à une étude à large portée).

Les données apparaissant dans le tableau principal des effets indésirables doivent provenir des essais cliniques soumis pour étayer l'indication proposée.

Le tableau doit indiquer :

- la population de patients dans laquelle les données ont été recueillies;
- la posologie et le schéma posologique (fixe, à doses flexibles, augmentation de la dose, etc.);
- la durée du traitement;
- la base de l'inclusion dans le tableau (p. ex. toutes les effets indésirables d'une fréquence supérieure à un certain seuil et à celle relevée dans le groupe placebo ou témoin);
- la source des données d'où est tirée la fréquence (p. ex. événements indésirables survenant pendant le traitement);
- le nombre et le pourcentage de patients dans chaque groupe de traitement.

Les fréquences doivent habituellement être arrondies au nombre entier le plus près. On peut déroger à cette règle en présence d'effets indésirables à un médicament particulièrement graves survenues à de faibles fréquences dans le cadre d'une importante étude lorsque les fractions de pourcentage peuvent s'avérer significatives.

L'information doit être catégorisée selon la classe de système organique (SOC) proposée par le MedDRA en respectant la structure hiérarchique suivante :

1^{er} : par SOC en ordre alphabétique;

2^e : en diminuant ensuite la fréquence au sein de chaque SOC.

Le cas échéant, les effets indésirables associées à l'arrêt du médicament doivent être présentées séparément et la méthode de collecte de données doit être indiquée (p. ex. déclaration volontaire ou administration de questionnaire).

Les données doivent être suivies d'un bref exposé des faits pour compléter l'information présentée dans le tableau et inclure, le cas échéant, ce qui suit :

- **Renseignements sur la relation dose-réponse** : cette partie doit cerner les effets indésirables à un médicament qui présentent une relation dose-réponse et décrire la manière selon laquelle cette relation a été examinée.
- **Populations particulières** : renseignements sur les différences observées dans les taux d'effets indésirables à un médicament au sein de divers groupes démographiques ou en relation avec divers sous-ensembles de maladies.
- Des renseignements sur la posologie et la durée du traitement liés aux effets indésirables.

Présentation : Tableau et exposé de faits (se reporter au modèle). On ne doit pas avoir recours à des graphiques pour présenter les renseignements sur les effets indésirables.

8.3 Effets indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques

Présenter les effets indésirables observés au cours des essais cliniques à une fréquence inférieure au seuil particulier pour l'inclusion dans le tableau des effets indésirables courantes et très courantes. Les effets indésirables moins courantes doivent être présentés sous forme de liste et catégorisés par classe de système organique (SOC), dans l'ordre alphabétique.

De façon générale, une liste des effets indésirables moins courantes est présentée, comprenant des données regroupées des essais contrôlés et non contrôlés pertinents pour la caractérisation de l'innocuité des indications autorisées, à moins qu'il y ait des différences majeures entre les études ou les populations.

Présentation : Liste.

8.3.1 Effets indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Appliquer la même approche que celle utilisée pour présenter les données sur les adultes à la section 8.3, » Effets indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques ».

Présentation : Tableau et exposé de faits. On ne doit pas avoir recours à des graphiques pour présenter les renseignements sur les effets indésirables.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Les changements importants sur le plan clinique des résultats de laboratoire qui ont été décelés au cours des essais cliniques doivent être résumés sous forme de tableau. Le cas échéant, il doit y avoir un tableau pour les changements hématologiques, un pour les changements chimiques et un pour les données quantitatives (p. ex. électrocardiogrammes). Les paramètres de laboratoire doivent apparaître en ordre alphabétique. Le tableau doit définir l'ampleur de l'écart par rapport aux valeurs normales qui était jugé pertinent sur le plan clinique et doit également indiquer le nombre de patients et le pourcentage de la population qui ont satisfait aux critères.

Présentation : Tableau.

Conclusions de l'essai clinique

Indiquer les différences entre les populations adultes, gériatriques et pédiatriques, le cas échéant, en ce qui concerne les résultats de laboratoire anormaux.

Conclusions après la mise sur le marché

Décrire les différences entre les adultes et les enfants, le cas échéant, en ce qui concerne les résultats de laboratoire anormaux après la mise sur le marché.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Cette sous-section devrait comprendre les effets indésirables observés après la mise sur le marché au Canada et à l'échelle internationale, y compris les effets indésirables graves ou inattendus qui sont signalés par l'intermédiaire de la surveillance après la mise sur le marché ou décelés dans des essais cliniques de phase IV. Pour obtenir plus de précisions ainsi que des conseils relatifs à la détermination des effets indésirables graves, se reporter au Document d'orientation à l'intention de l'industrie – Aperçu de la Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés de Santé Canada.

Les facteurs suivants peuvent être examinés et inclus dans les effets indésirables signalés après la mise sur le marché s'il y a lieu :

- gravité de l'événement;
- nombre de cas signalés;
- force de la relation causale;
- nouvel événement;
- augmentation du degré de gravité ou de la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques;
- effet de classe.

Les effets indésirables qui figurent déjà dans la section « Effets indésirables observés au cours des essais cliniques » ne doivent pas être répétées dans cette section, sauf s'il y a des différences sur le plan de la gravité, de la fréquence ou du caractère.

Toutes les sections pertinentes touchées par de nouveaux renseignements sur l'innocuité doivent être mises à jour conformément aux plus récentes données disponibles sur l'innocuité tirées des essais cliniques de phase IV ou des déclarations spontanées pour le médicament en question, ou conformément aux mises à jour des monographies des produits de la même classe thérapeutique.

Présentation : Exposé de faits Si le volume le justifie, les renseignements doivent être présentés sous forme de tableau selon le même format que pour les effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Les interactions graves (p. ex. mettant la vie en danger) devraient être incorporées ici sous la forme d'une brève déclaration encadrée, avec un renvoi à la sous-section pertinente de la section 9.4, « Interactions médicament-médicament », pour les renseignements détaillés. Lorsqu'une interaction médicamenteuse apparaît sous la section 2, « CONTRE-INDICATIONS », ou dans « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3, elle doit également apparaître dans l'encadré dont il est ici question. Le texte ne doit pas dépasser 20 lignes.

En l'absence d'une interaction médicamenteuse grave au moment de l'autorisation, cet encadré est omis, ainsi que la section 9.1, « Interactions médicamenteuses graves »

Présentation : Liste à puces dans un encadré (se reporter au modèle).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions potentielles doivent être présentées dans la sous-section « Aperçu ». Parmi celles-ci, on trouve les interactions soupçonnées en fonction du profil pharmacocinétique ou pharmacologique du médicament en question (p. ex. interactions avec le cytochrome P450, potentiel d'allongement de l'intervalle QT, polymorphisme génétique). Ces renseignements doivent être présentés sous forme de texte. Un bref énoncé au sujet du mécanisme potentiel de l'interaction potentielle doit être offert.

Des énoncés sur les catégories de médicament doivent apparaître ici si l'interaction dont il est question peut s'avérer pertinente sur le plan clinique, bien qu'elle n'ait pas encore été étayée. Lorsqu'une interaction potentielle de catégorie de médicaments est considérée comme pertinente sur le plan clinique, les médicaments représentatifs de la catégorie en question doivent être ajoutés au tableau des interactions médicamenteuses.

Les renseignements doivent être fondés sur la pertinence clinique et seront déterminés en consultation avec Santé Canada.

Toute interaction potentielle avec l'alcool doit être examinée brièvement, des informations complémentaires étant fournies à la section 9.3, « Interactions médicament-comportement ».

Inclure des directives pratiques pour la prévention ou la gestion des interactions médicamenteuses. Le mécanisme de l'interaction en question doit faire l'objet d'une brève mention.

Présentation : Exposé de faits.

9.3 Interactions médicament-comportement

Présenter brièvement les interactions potentielles en termes de risques comportementaux individuels, y compris, mais sans s'y limiter, la consommation d'alcool, l'activité sexuelle et le tabagisme, qui peuvent entraîner des événements indésirables ou des résultats de traitement défavorables.

Présentation : Exposé de faits.

9.4 Interactions médicament-médicament

Toutes les interactions médicament-médicament importantes sur le plan clinique (y compris celles qui ne sont soutenues que par des études *in vitro* ou menées chez les animaux) devraient y figurer.

Les études pharmacocinétiques qui comportent des renseignements au sujet de la cinétique de combinaisons de médicaments particulières doivent apparaître ici. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit apparaître avant le tableau :

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

En l'absence de données sur l'interaction, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Présentation : Tableau. Lorsque les données sont limitées, il est parfois préférable de les présenter sous forme de texte. Le tableau doit comprendre le nom propre (ou le nom usuel) des médicaments, la source des données probantes relatives à l'interaction (p. ex. étude de cas, essai clinique ou exercice théorique), les effets de l'interaction, ainsi que des commentaires cliniques. Se reporter au modèle pour obtenir un exemple de tableau décrivant une interaction médicament-médicament.

9.5 Interactions médicament-aliment

Indiquer brièvement les interactions connues ou potentielles du médicament avec des aliments ou des boissons (p. ex. jus de pamplemousse, caféine) et offrir des directives pratiques destinées aux professionnels de la santé. La composition d'un repas doit être décrite si elle peut avoir un effet sur la pharmacocinétique du produit pharmaceutique (p. ex. repas à contenu élevé en gras). Un renvoi à la section 4, « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION », peut s'avérer nécessaire lorsque la répartition dans le temps de la consommation d'aliments par rapport à l'administration du médicament pourrait aggraver ou permettre d'éviter l'interaction en question. Les interactions attribuables à diverses formulations du médicament doivent également être indiquées.

En l'absence de données sur l'interaction, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Présentation : Exposé de faits.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Indiquer brièvement les interactions connues ou potentielles du médicament avec des produits à base de plantes médicinales et offrir des directives pratiques destinées aux professionnels de la santé.

En l'absence de données sur l'interaction, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Présentation : Exposé de faits.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Indiquer brièvement les épreuves de laboratoire qui sont affectés par la présence du médicament; celui-ci peut en effet nuire, par exemple, à la précision des résultats de l'épreuve ou des méthodes utilisées (comme dans le cas des antihistaminiques qui inhibent les réactions positives aux indicateurs de réactivité cutanée). Des directives pratiques destinées aux professionnels de la santé doivent être offertes.

En l'absence de données sur l'interaction, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

Présentation : Exposé de faits.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Cette section doit comprendre un synopsis concis des caractéristiques saillantes du mode d'action, de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique du médicament. La pertinence des renseignements fournis doit être éprouvée en ce qui concerne l'utilisation sécuritaire et efficace du médicament chez l'humain. Des données sur les animaux (innocuité, pharmacologie) ne doivent être incluses qu'en l'absence d'études menées chez l'homme, si celles-ci sont insuffisantes ou si les renseignements peuvent être utiles à l'interprétation de la toxicité ou du mode d'action au médicament.

Pour les biosimilaires, les données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques comparatives du programme biosimilaire ne doivent pas être présentées dans cette section. Les données des biosimilaires doivent être présentées dans la partie II : Renseignements scientifiques, 14 ESSAIS CLINIQUES.

10.1 Mode d'action

Expliquer brièvement le mode d'action et le fonctionnement établi par lequel le médicament produit ses effets pharmacologiques tant pour l'intervention thérapeutique que la toxicité médicamenteuse. Le mode d'action doit être décrit au niveau des récepteurs/enzymes ou au niveau cellulaire et en relation avec les organes cibles et l'organisme dans son ensemble, selon ce qui est connu. Si le mode d'action en relation avec les effets thérapeutiques est inconnu, il faut l'indiquer.

Une brève description de la physiopathologie de la maladie peut être incluse si cela peut contribuer à la compréhension de la pharmacologie du médicament.

En ce qui a trait aux anti-infectieux, une brève description du mode d'action du médicament contre les microorganismes ou les systèmes enzymatiques en cause dans la réplication doit être fournie.

Présentation : Exposé de faits.

10.2 Pharmacodynamie

Décrire brièvement les effets thérapeutiques raisonnablement bien établis de même que les effets non intentionnels (toxiques) du médicament, y compris les métabolites actifs, le cas échéant.

Les renseignements suivants doivent également être inclus :

- Les principaux effets pharmacodynamiques liés à l'intervention thérapeutique. Les effets sur les biomarqueurs importants au point de vue mécanique doivent être inclus;
- Sélectivité récepteur/enzyme si des données indiquent un lien avec l'action thérapeutique ou la toxicité;
- Relation dose-réponse et analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (exposition/réponse) connexes, y compris le délai d'apparition, l'ampleur et la durée des effets pharmacodynamiques relativement à l'exposition;
- Effets pharmacologiques pertinents pour l'innocuité;
- Tolérance, effets rebonds, risques d'abus, dépendance et effets de sevrage;
- Facteurs qui pourraient influencer sur les effets pharmacodynamiques (p. ex. interactions par l'intermédiaire du cytochrome P450, fonctions de transport du médicament, polymorphisme génétique, formation d'anticorps). Les renseignements sur les interactions médicamenteuses ne doivent pas être inclus, car ils sont présentés à la section 9, « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES »;
- Une description factuelle de tout effet du médicament sur les intervalles ECG (p. ex. QTc, QRS, PR) et la fréquence cardiaque ventriculaire doit être fournie, y compris la dose et la durée de la thérapie et l'ampleur de l'effet. L'absence d'effet sur ces paramètres doit aussi être indiquée dans le cadre des expositions étudiées. Dans les cas exceptionnels où des données électrocardiographiques font défaut, un énoncé faisant état de cette lacune ou décrivant les meilleures données de rechange disponibles doit être inclus. Ces données doivent être présentées sous un sous-titre à part (p. ex. « Électrophysiologie cardiaque », « Électrocardiographie »).

Présentation : Exposé de faits.

10.3 Pharmacocinétique

Inclure un court énoncé indiquant si le médicament affiche une pharmacocinétique linéaire ou non. Si elle est non linéaire, la nature de cette non-linéarité, y compris la marge posologique sur laquelle la non-linéarité est observée ainsi que le mécanisme sous-jacent de la non-linéarité, devrait être décrite.

Un tableau sommaire portant sur les caractéristiques pharmacocinétiques les plus importantes sur le plan clinique doit être fourni (se reporter au modèle). Le tableau doit comprendre : la concentration maximale observée (C_{max}), l'aire sous la courbe (ASC), le moment où l'on observe la concentration maximale (t_{max}), le volume de distribution (V_d), la demi-vie d'élimination (t_{1/2}) et la clairance (CL).

En règle générale, les données pharmacocinétiques d'une population en santé doivent être présentées. Si elles sont significativement différentes des données d'une population en santé, les données pharmacocinétiques d'une ou de plusieurs populations de patients pour lesquels le médicament est indiqué doivent être incluses.

Le tableau sommaire doit être suivi d'une brève explication de ce qui suit dans la sous-section appropriée :

Absorption

Biodisponibilité, linéarité ou non-linéarité de la cinétique d'absorption dans toute la gamme de doses et de concentrations, effet de la consommation de nourriture sur l'absorption (même si ce dernier s'avère négligeable) et temps pour arriver à l'état d'équilibre.

Distribution

Degré de fixation aux protéines, sites de distribution, taux et ampleur du captage par les organes cibles si cela est pertinent sur le plan clinique, en veillant à préciser si le médicament traverse la barrière hématoencéphalique. Le transfert placentaire et l'excrétion dans le lait maternel doivent être décrits à la section 7.1, « Populations particulières ».

Métabolisme

Sites et voies du métabolisme (y compris les effets sur la p-glycoprotéine, le cytochrome P450) et portée du métabolisme de premier passage, activité des métabolites, modifications du métabolisme en fonction de la dose, effet du médicament, y compris les métabolites actifs, sur les voies du métabolisme (p. ex. inhibition ou induction de la p-glycoprotéine ou du cytochrome P450). Si ces effets entraînent des interactions médicamenteuses d'importance clinique, un renvoi à la section 9, « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES » doit être inclus.

Élimination

Inclure les voies d'excrétion et le pourcentage de médicament, y compris les métabolites actifs, excrétés par chaque voie, et mécanismes des voies d'excrétion. Il faut indiquer si le médicament n'est pas excrété, mais éliminé par métabolisme (p. ex. grosses protéines) ou s'il est éliminé à la fois par excrétion et par métabolisme.

Durée de l'effet

Cette sous-section s'applique particulièrement aux vaccins et doit décrire la durée de l'effet de la dose recommandée (p. ex. durée des niveaux décelables d'anticorps et/ou du statut immunitaire conféré). Elle doit fournir des renseignements de soutien quant aux renseignements posologiques (comme les doses requises et la fréquence des injections de rappel) qui apparaissent sous « 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ».

Populations et états pathologiques particuliers

Comprendre des renseignements pharmacocinétiques qui présentent un intérêt en ce qui concerne les populations particulières (p. ex. pédiatrie, gériatrie, sexe, grossesse et allaitement [transfert placentaire et excrétion dans le lait maternel], polymorphisme génétique, origine ethnique) et certains états pathologiques (p. ex. insuffisance hépatique, insuffisance rénale, obésité).

Lorsqu'aucune indication pédiatrique n'a été autorisée par Santé Canada, il est quand même utile d'inclure les résultats des études pharmacocinétiques chez les enfants qui ont été soumis à Santé Canada, si ces résultats apportent des renseignements utiles au prescripteur. Cependant, il faut répéter ici le fait qu'une indication pédiatrique n'a pas été autorisée par Santé Canada.

Présentation : Tableau (pour les valeurs pharmacocinétiques) et exposé de faits (se reporter au modèle).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Indiquer les conditions d'entreposage recommandées pour chacune des formes posologiques. Il faut mentionner s'il est nécessaire de délivrer le médicament dans un type particulier de contenant (p. ex. un contenant résistant à la lumière). Lorsqu'il est établi que les caractéristiques physiques d'un médicament (y compris la couleur et la limpidité) changent au cours de l'entreposage, cette sous-section doit également comprendre une mise en garde appropriée et indiquer les conséquences de la modification en question.

Toutes les recommandations d'entreposage étiquetées devraient être appuyées par des études de stabilité appropriées.

En ce qui concerne les produits reconstitués, y compris les produits administrés par voie parentérale, il faut indiquer la période d'entreposage recommandée et les conditions requises pour chaque solution. Compte tenu des risques potentiels de contamination microbienne durant la préparation des produits administrés par voie parentérale qui ne contiennent pas de conservateur, les périodes d'entreposage recommandées ne doivent pas excéder 24 heures à température ambiante (de 15 à 30 °C) et 72 heures au réfrigérateur (de 2 à 8 °C) et peuvent être beaucoup plus courtes en fonction du produit.

Il faut mentionner toute incompatibilité connue, y compris les incompatibilités avec d'autres médicaments, les diluants ou les liquides pour perfusion, l'emballage principal ou les dispositifs d'administration ou avec tout autre matériel avec lequel le médicament peut venir en contact.

Les instructions d'élimination doivent être incluses pour tous les produits pharmaceutiques. Dans le cas des produits pharmaceutiques potentiellement dangereux, il faut ajouter un renvoi vers les instructions plus détaillées pour l'élimination sans risque du médicament dans la section 12, « INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION ».

Les énoncés suivants ou des énoncés semblables doivent apparaître, le cas échéant :

Température :

Entreposer au réfrigérateur (de 2 à 8 °C).

Entreposer à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Lumière :

Protéger de l'exposition à la lumière.

Humidité :

Protéger de l'humidité.

Protéger du haut degré d'humidité.

Autres :

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour les trousse radiopharmaceutiques, les conditions d'entreposage et les dates de péremption de la trousse et de la préparation reconstituée doivent être incluses. Les exigences liées à l'écran de plomb doivent également être incluses (p. ex. un produit doit être entreposé en position verticale dans un contenant à blindage en plomb, à température ambiante contrôlée). L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Ne pas utiliser la trousse au-delà de la date de péremption apparaissant sur la boîte. À la suite de la préparation, le [produit] doit être entreposé à température ambiante jusqu'à l'administration, dans un délai de [x] heures avant le radiomarquage.

Présentation : Exposé de faits.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Toute instruction particulière de manipulation et toute mise en garde pour toute personne susceptible d'entrer en contact avec des produits potentiellement dangereux pendant l'entreposage, la manipulation, la préparation, l'administration et l'élimination doivent être clairement déterminées (p. ex. manipulation par des femmes enceintes ou qui allaitent). Cela est particulièrement important en ce qui concerne les médicaments dangereux qui peuvent s'avérer mutagènes (p. ex. médicaments cytotoxiques). Le cas échéant, des instructions particulières doivent être incluses pour la décontamination et l'élimination en toute sécurité des médicaments et du matériel associé (p. ex. blindage approprié des produits radioactifs, utilisation d'un équipement de protection individuelle, tirer la chasse des toilettes plusieurs fois après utilisation, etc.).

Présentation : Exposé de faits.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Cette sous-section doit fournir des renseignements sur la substance pharmaceutique en fonction des rubriques suivantes :

- a) Le nom propre ou le nom usuel;
- b) Le nom chimique;
- c) La formule moléculaire et la masse moléculaire;
- d) La formule développée (y compris la stéréochimie relative et absolue);
- e) Les propriétés physicochimiques pertinentes, p. ex. état physique, solubilité par rapport à l'intervalle de pH (pH de 1 à 8), forme de polymorphisme.
- f) La norme pharmaceutique (pour les produits biologiques), par exemple, pour les produits exprimés en unités internationales, est que la norme de référence doit être indiquée dans la mesure du possible (p. ex. norme internationale de l'Organisation mondiale de la Santé).

Caractéristiques du produit

Pour les produits radiopharmaceutiques, fournir des renseignements détaillés ou une description plus longue des caractéristiques du produit qui s'ajoutent à celles mentionnées au point 6.1 Caractéristiques physiques.

Pour les produits biologiques, cette sous-section doit fournir des renseignements qui décrivent la méthode de fabrication du produit. Les promoteurs ne sont pas tenus de fournir de renseignements exclusifs, mais ils doivent fournir suffisamment d'information aux professionnels de la santé pour leur permettre de comprendre la façon dont le produit est préparé.

Inactivation virale

Dans le cas des produits tirés du plasma, les traitements de réduction du titre viral doivent être détaillés. Des renseignements sur les critères de sélection des donneurs doivent être fournis.

14 ESSAIS CLINIQUES

Cette section de la monographie de produit doit contenir les données des principales études qui appuient l'efficacité et l'innocuité du médicament en question et ne doit généralement pas comprendre d'autres renseignements, car cette section n'est pas censée répertorier de façon exhaustive toutes les études portant sur le produit pharmaceutique.

Les renseignements détaillés doivent traiter des principales composantes suivantes :

- conception de l'étude;
- population à l'étude;
- répartition des sujets;
- résultats des paramètres d'évaluation de l'étude qui appuient l'efficacité et l'innocuité du médicament, y compris les effets estimés du traitement et les mesures correspondantes de l'incertitude (valeurs de p et intervalles de confiance).

Les renseignements portant sur les essais cliniques doivent être présentés sous forme de tableau en vue d'en faciliter la consultation. Les données démographiques et les caractéristiques au début de l'étude doivent apparaître dans un tableau (se reporter au modèle) et les résultats d'ensemble doivent faire l'objet d'un tableau distinct. En cas d'indications, de groupes d'âge, etc. différents, il convient d'utiliser des tableaux distincts, dans l'ordre d'autorisation.

Couvrir les études comparatives sur la biodisponibilité, au besoin, en ce qui concerne les formulations révisées et les nouvelles formes posologiques.

14.1 Études sur l'efficacité et l'innocuité

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Cette sous-section doit décrire les principales caractéristiques de la conception de l'étude, notamment :

- type de contrôle;
- degré d'insu (p. ex. à double insu);
- mode de répartition des sujets dans les groupes de traitement (p. ex. répartition aléatoire);
- voie d'administration;
- groupes de traitement (doses administrées);
- durée du traitement.

La description de la population de l'étude doit comprendre un résumé des principaux critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que des statistiques sommaires sur les caractéristiques démographiques et de la maladie au début de l'étude.

Les paramètres d'évaluation utilisés pour établir l'efficacité du médicament doivent être décrits. Dans le tableau présentant les résultats de l'étude, les détails concernant les méthodes statistiques employées pour analyser ces paramètres d'évaluation, notamment les procédures de correction pour comparaisons multiples, doivent être mentionnés sous la forme d'une note au bas du tableau.

Les études à inclure sont les études soigneusement planifiées, conçues adéquatement et bien menées pour directement appuyer l'indication, l'efficacité, l'innocuité et les schémas posologiques du médicament en question, ainsi que les études qui offrent des renseignements sur les limites de l'efficacité de ce dernier.

Parmi les études qui ne doivent pas être incluses figurent celles qui :

- laissent entendre ou créent l'impression d'une certaine efficacité pour une indication non autorisée;
- présentent l'incidence, la fréquence ou la gravité des effets indésirables et qui ne font pas l'objet d'une PDN ou d'une soumission de SPDN.

Les points suivants doivent être pris en considération lorsqu'un comparateur actif est utilisé dans une étude clinique donnée :

- Le comparateur actif doit être utilisé conformément aux indications de sa monographie canadienne (p. ex. même population cible, même dose et voie d'administration, et monothérapie ou polythérapie).
- Pour ce qui est des études de non-infériorité/d'équivalence, la sélection de la marge de comparabilité doit être clairement justifiée.
- Le comparateur doit être désigné par son nom propre ou par son nom usuel.

Pour les biosimilaires, inclure l'énoncé suivant ou un énoncé similaire pour les essais comparatifs :

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité entre la [Marque nominative du biosimilaire] et le médicament biologique de référence comprennent :

- [texte] [Inclure une description générale de l'étude 1, par exemple, une étude de biodisponibilité comparative randomisée auprès des volontaires en bonne santé.]
- [texte] [Inclure une description générale de l'étude 2, par exemple, une étude comparative randomisée menée à double insu sur l'innocuité et l'efficacité auprès de patients atteints d'arthrite rhumatoïde modérée à sévère.]

Présentation : Tableau et exposé de faits (se reporter au modèle).

14.2 Résultats de l'étude

Cette sous-section doit présenter les résultats des paramètres d'évaluation des études qui appuient l'efficacité et l'innocuité du médicament (et, pour les biosimilaires, comparer le biosimilaire au médicament biologique de référence), y compris les effets estimés du traitement et les mesures correspondantes de l'incertitude, telles que les valeurs de p et les intervalles de confiance, tout en tenant compte des essais multiples.

Les résultats pertinents sur le plan clinique d'analyses de sous-groupes qui sont considérés comme présentant un intérêt particulier peuvent être acceptables, après consultation avec Santé Canada, s'ils sont accompagnés d'une mise en garde indiquant que les résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu des risques inhérents associés aux analyses de sous-groupes en général.

Pour les biosimilaires, il ne doit pas y avoir d'allégations de bioéquivalence ou d'équivalence clinique entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence. Les résultats en tableau doivent inclure des notes de bas de page décrivant toute méthode statistique utilisée et tout critère d'acceptation appliqué (c'est-à-dire la « marge d'équivalence »). Pour les présentations de biosimilaires qui ne comprennent que des études comparatives de biodisponibilité, laisser cette section vide et ajouter l'énoncé suivant :

Voir 14.3 Études biodisponibilité comparatives.

Présentation : Tableau (se reporter au modèle).

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Pour toutes les préparations révisées et les nouvelles formes posologiques dont l'innocuité et l'efficacité sont seulement fondées sur une étude de biodisponibilité comparative, un résumé des études en question doit être fourni sous forme de tableau.

Ce tableau doit être précédé d'un exposé de faits décrivant le plan de l'étude comparative sur la biodisponibilité (c.-à-d. dose simple ou multiple, à jeun ou non, étude croisée ou parallèle, dose ou nombre d'unités de prise, nombre de patients ou sujets volontaires en bonne santé de sexe masculin ou féminin). L'exposé de faits doit indiquer l'identité des produits comparés.

Pour les biosimilaires, des études pharmacocinétiques comparatives doivent être menées afin d'exclure les différences de caractéristiques pharmacocinétiques entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence. Pour les études cliniques menées pour étayer la similarité entre un biosimilaire et le médicament biologique de référence, il peut y avoir des cas où un marqueur pharmacodynamique peut être utilisé à la place des critères cliniques ou comme appui supplémentaire à la similarité. Si c'est le cas, inclure une brève description de l'étude et un tableau des résultats relatifs à la pharmacodynamique comprenant les analyses statistiques appropriées.

Présentation : Tableau et exposé de faits (se reporter au modèle).

14.4 Immunogénicité

Pour les vaccins, inclure des informations sur l'efficacité par catégories de personnes, afin de reconnaître les différences d'immunogénicité.

Pour les biosimilaires, inclure les résultats comparatifs relatifs à l'immunogénicité, s'il y a lieu, et une brève description de la stratégie de test des anticorps anti-médicaments (AAM) et de l'incidence globale des anticorps liants confirmés, apparus au cours du traitement ou renforcés par le traitement.

Les énoncés suivants peuvent être utilisés :

La comparaison de l'incidence des anticorps entre les études ou entre les produits peut être trompeuse en raison des différences dans les types, les sensibilités et/ou les spécificités des tests utilisés.

ou

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse.

Présentation : Exposé de faits.

14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

Pour les biosimilaires uniquement, sinon supprimer ce sous-titre. Importer les renseignements sur les essais cliniques qui figurent dans la monographie du médicament biologique de référence en ce qui concerne les indications à autoriser pour le biosimilaire. Les données d'essais cliniques pour des indications qui ne seront pas autorisées pour le biosimilaire ne doivent pas être incluses.

[texte]

15 MICROBIOLOGIE

Cette section est requise pour tous les médicaments antimicrobiens. Elle doit comprendre des études en laboratoire et être divisée, le cas échéant, en sous-sections *in vitro* et *in vivo*. Elle doit également contenir une description des données microbiologiques qui soutiennent le choix du ou des agents pathogènes pour l'indication autorisée et appuient les renseignements microbiologiques résumés à la section 10, « PHARMACOLOGIE CLINIQUE ».

Les détails relatifs aux critères d'interprétation, aux normes pour les épreuves de sensibilité et aux normes pour les pathogènes de référence doivent y être indiqués (conformément aux normes acceptables en vigueur). Des renseignements sur la pharmacorésistance et la résistance croisée doivent également être inclus.

Présentation : Tableau(x) et exposé de faits.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cette section doit comprendre une brève description des résultats de toxicologie non clinique pertinents pour l'utilisation sécuritaire du médicament et pour favoriser la compréhension du profil toxicologique. Seuls les résultats les plus pertinents devraient être décrits dans cette section. Pour chaque étude décrite, il convient d'indiquer, selon le cas, l'espèce, la voie d'administration, le schéma posologique (p. ex. niveaux de doses, fréquence d'administration, durée du traitement, formulation), les constatations pertinentes, la dose sans effet (indésirable) observé ou la plus faible dose sans effet (indésirable) observé et les marges d'exposition calculées.

Les énoncés suivants ou des énoncés semblables doivent être inclus, le cas échéant :

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel carcinogène ou le pouvoir mutagène ou de déterminer si [Marque nominative] a des répercussions sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

Comme pour les autres produits radiopharmaceutiques qui sont soumis à une distribution intracellulaire, il peut y avoir une augmentation des risques d'accident chromosomique attribuables aux électrons Auger si ces derniers sont captés par le noyau.

Pour les produits biologiques, cette section doit confirmer si des études à long terme ont été réalisées pour évaluer l'immunogénicité.

Pour les biosimilaires, inclure les renseignements toxicologiques qui figurent dans la monographie du médicament biologique de référence. La marque nominative du médicament biologique de référence doit être remplacée par le nom propre (dénomination commune internationale [DCI]). Les données qui concernent uniquement des indications qui ne seront pas autorisées pour le biosimilaire ne doivent pas être incluses.

Les données doivent être présentées dans l'ordre suivant sous les sous-titres appropriés :

Toxicologie générale (études à dose unique et à doses répétées).

Ces études doivent se limiter à celles nécessaires en appui à l'autorisation de mise sur le marché (p. ex. étude de 6 mois chez les rongeurs, étude de 9 mois chez les non-rongeurs⁷).

Cancérogénicité

Les résultats d'études qui démontrent le potentiel cancérogène d'un médicament doivent être décrits. Lorsqu'un médicament ne démontre pas de potentiel cancérogène, ou que son potentiel cancérogène n'a pas été complètement évalué, cela doit faire l'objet d'un énoncé. Les tumeurs observées qui sont jugées pertinentes quant à l'innocuité de l'utilisation du médicament doivent être brièvement décrites dans la section 7, « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS », et faire l'objet d'un renvoi à l'information fournie ici.

Génotoxicité

Les résultats d'études qui démontrent le potentiel génotoxique d'un médicament doivent être décrits. Lorsqu'aucun effet génotoxique n'a été observé, ou que le potentiel génotoxique n'a pas été complètement évalué, un énoncé doit en faire état, accompagné d'un résumé des types d'études conduites. Les observations qui sont jugées pertinentes quant à l'innocuité de l'utilisation du médicament doivent être brièvement décrites dans la section 7, « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS », et faire l'objet d'un renvoi à l'information fournie ici.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Seules les observations qui sont significatives au point de vue toxicologique doivent être décrites. Dans les cas où un médicament ne démontre pas de toxicité pour la reproduction ou le développement, ou si la toxicité potentielle pour la reproduction n'a pas été complètement évaluée, cela doit faire l'objet d'un énoncé. Les observations qui sont jugées pertinentes quant à l'innocuité de l'utilisation du médicament doivent être brièvement décrites dans la section 7, « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS », et faire l'objet d'un renvoi à l'information fournie ici.

Toxicologie particulière

Les études brièvement décrites ici peuvent comprendre la phototoxicité, l'immunotoxicité, le risque d'abus, la toxicité d'une association de produits pharmaceutiques, etc. Les études importantes sur le mécanisme d'action peuvent également y figurer sauf s'il est plus pertinent de les présenter dans d'autres sous-sections (p. ex. « Toxicologie générale », « Cancérogénicité »).

Toxicité juvénile

Lorsque le médicament est indiqué ou sera probablement utilisé dans la population pédiatrique, les résultats des études chez les jeunes animaux doivent être présentés s'ils sont disponibles.

Présentation : Exposé de faits, si possible. Format tabulaire uniquement si cela permet de rendre la présentation plus concise. L'information ne doit être présentée qu'une seule fois, sous forme narrative ou tabulaire.

16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

Pour les biosimilaires uniquement, sinon supprimer ce sous-titre, ainsi que les points 16.1.1 Pharmacodynamie non clinique comparative et 16.1.2. Toxicologie comparative.

16.1.1 Pharmacodynamie comparative non clinique

Études in vitro

Présentation : Exposé des faits ou tableau.

16.1.2 Toxicologie comparative

Présentation : Exposé des faits ou tableau.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Indiquer seulement les monographies de produit autorisées par Santé Canada qui ont servi à l'élaboration de la monographie de produit (p. ex. produit de référence canadien pour un produit générique ou médicament biologique de référence pour un biosimilaire), du produit d'association ou du produit de commercialisation subséquente. En l'absence d'une monographie de produit de soutien, cette section, y compris le titre, peut être omise.

Présentation : liste numérotée comme suit :

Marque nominative (forme posologique, concentration), numéro de contrôle de la présentation, Monographie de produit, promoteur. (AAAA, MM, JJ)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Introduction

La section « Renseignements sur le médicament pour le patient » est une traduction en langage clair des renseignements que contiennent les parties I et II de la monographie de produit. Le langage clair signifie l'utilisation des mots les plus simples et communs possible de façon à ce que les renseignements soient clairs, concis et faciles à comprendre pour le public cible.

Pour les besoins de la monographie de produit, le terme « patient » est défini comme le grand public. Il peut inclure une personne qui utilise le médicament, un fournisseur de soins ou quelqu'un qui veut tout simplement obtenir des renseignements à propos d'un médicament.

La section « Renseignements sur le médicament pour le patient » doit être intégrée à la monographie de produit pour tous les médicaments qui doivent se conformer à cette ligne directrice. Cela s'applique à tous les médicaments sans égard au lieu dans lequel ils sont administrés (p. ex. en milieu hospitalier seulement, en cas d'urgence), car ces renseignements sont destinés en fin de compte au grand public.

Le contenu de la présente section sera déterminé dans le cadre d'une consultation entre le promoteur et Santé Canada et est limité aux renseignements se trouvant dans les parties I et II.

S'il existe d'autres lignes directrices propres au médicament en question (p. ex. Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], novembre 2006), cette partie doit également en faire mention.

Lorsque les renseignements sont sensiblement différents en ce qui concerne les indications (p. ex. un diagnostic par opposition à un traitement ou à une thérapie), les voies d'administration ou les formulations du produit en question, chacune de celles-ci doit faire l'objet de sa propre section « Renseignements sur le médicament pour le patient ». Par exemple, un produit qui est indiqué pour la migraine et l'hypertension aurait deux sections « Renseignements sur le médicament pour le patient ».

Langue

Sachant que les présents renseignements visent différents publics, pour des raisons d'uniformité, la section « Renseignements sur le médicament pour le patient » doit être rédigée dans un niveau de langue convenant aux individus qui utiliseront ou s'administreront le médicament. Pour les médicaments que le patient ne s'administre pas activement (p. ex. anesthésiants inhalés ou autres médicaments, comme les produits radiopharmaceutiques, qui sont administrés dans des conditions spéciales), le niveau de langue peut être adapté.

Au Canada, les capacités de lecture de textes médicaux varient grandement selon la région et la population. C'est pourquoi il convient d'utiliser l'étiquetage en langage clair et les niveaux de lecture de la 6^e à la 8^e année. Il faut assumer que le lecteur n'a aucune connaissance du médicament ni de la façon de l'utiliser. Il faut opter pour des formulations très simples et très courtes.

Il revient au promoteur de s'assurer que toute traduction de la section « Renseignements sur le médicament pour le patient » reprend bien le sens de la version originale autorisée et des renseignements figurant aux parties I et II de la monographie de produit.

Pour la rédaction de la section « Renseignements sur le médicament pour le patient », les promoteurs sont fortement encouragés à utiliser les ressources appropriées en matière de rédaction claire et simple, y compris l'Association canadienne de santé publique et sa publication *De bons remèdes pour les aînés : Lignes directrices sur la rédaction des documents et la conception des emballages des médicaments de prescription*⁸. Les lignes directrices du présent document indiquent comment rédiger de l'information sur la santé en langage clair à l'intention des patients (tant pour les médicaments de prescription que pour les médicaments en vente libre) et comprennent un précis de terminologie en style clair et simple. Il serait également avantageux pour les promoteurs de vérifier les renseignements sur le médicament pour le patient auprès d'utilisateurs.

Guide de style

Les présentes recommandations relatives au guide de style s'appliquent à la section « Renseignements sur le médicament pour le patient » de la monographie de produit ainsi qu'à tout document ou dépliant d'information à l'intention du patient qui est produit avec l'emballage du médicament.

- La section « Renseignements sur le médicament pour le patient » ne doit pas être rédigée à la manière d'un texte promotionnel, ni dans le ton, ni dans le contenu. Le texte doit être conforme aux faits et éviter les généralisations vagues.
- La marque nominative doit être utilisée dans les titres et le texte.
- Mise en page : texte aligné à gauche.
- Marges :
 - a) Renseignements sur le médicament pour le patient – 2,5 cm (1 po) supérieure, inférieure et latérales;
 - b) Dépliant des Renseignements sur le médicament pour le patient – 0,75 cm (0,3 po) supérieure, inférieure et latérales.
- Police :
 - a) Renseignements sur le médicament pour le patient – Polices de caractères sans empattement (p. ex. Calibri 12 points);
 - b) Dépliant des Renseignements sur le médicament pour le patient – Les polices sans empattement (comme Arial ou Calibri) sont recommandées (texte – 10 points; tableaux – 9 points). Il faut faire montre de souplesse si une police plus petite est nécessaire en raison de contraintes relatives à l'emballage ou à l'impression. Le but ultime est la lisibilité; les promoteurs doivent s'assurer que les Renseignements sur le médicament pour le patient, tels qu'ils apparaissent dans le dépliant, sont clairs et faciles à lire.

Une personne avec une vision normale ou portant des verres correcteurs qui rétablissent une vision normale devrait pouvoir lire les renseignements sans effort. La couleur, le contraste, la position et l'espacement des renseignements doivent être pris en considération pour se conformer à ces exigences.

- Titres et sous-titres : Les caractères gras doivent être utilisés. Il faut éviter l’italique et le soulignement. Éviter les titres entièrement en majuscules, sauf indication contraire dans cette ligne directrice (p. ex. un titre d’une section principale tel que « LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT, RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT » au début de la section « Renseignements sur le médicament pour le patient »).
- Les renseignements doivent être aussi brefs que le permettent les exigences des lignes directrices.

Les illustrations

Le recours à des illustrations décrivant le bon usage d’un produit auto-administré (p. ex. inhalateur, produit injectable) est encouragé.

Le recours aux images, tableaux, graphiques, statistiques et symboles dans l’étiquetage peut souvent être trompeur quant à l’emploi, au mérite et au caractère d’un médicament. Ne pas utiliser de pictogrammes.

Énoncés encadrés

Quand il existe un énoncé encadré dans la Partie I ou II, peu importe la section où il se trouve, un énoncé encadré en langage clair doit figurer dans la section correspondante des Renseignements sur le médicament pour le patient.

Lisibilité et facilité d’utilisation

Pour assurer la compréhension de la section « Renseignements sur le médicament pour le patient » :

- Il faut viser un niveau de lecture de la 6^e à la 8^e année. Il est possible de consulter des tests et des ressources dans les bibliothèques et en ligne pour vérifier la lisibilité d’un texte, comme les outils de lisibilité de textes médicaux Flesch-Kincaid, Fry Graph Readability Formula et SMOG (Simple Measure of Gobbledygook).
- La section « Renseignements sur le médicament pour le patient » doit être simple, claire et facile à comprendre de manière à ce que les patients puissent trouver et comprendre l’information puis agir en conséquence. Il faut tenir compte des conseils suivants :
 - s’adresser directement au lecteur en utilisant vous ou nous;
 - élaborer des directives claires et positives (p. ex. **au lieu d’écrire** : Ne pas prendre ce médicament à jeun, **il faut plutôt écrire** : Prendre ce médicament avec de la nourriture);
 - rédiger les directives consécutivement (soit dans l’ordre dans lequel elles doivent être suivies);
 - utiliser les mots les plus courts et communs possible (p. ex. **Au lieu de dire** : vous pourriez avoir un œdème aux jambes, **dire** : vos jambes peuvent enfler);
 - éviter les acronymes, les abréviations, les termes étrangers et le langage technique. Si un terme technique doit être utilisé, il faut le définir en langage clair immédiatement après l’avoir utilisé;

- utiliser la voie active (au lieu de la voix passive); s’assurer que le sujet est nommé et qu’il agit sur l’objet, et conserver le sujet près du verbe (p. ex. **au lieu de** : Ce médicament doit être pris par votre enfant avant chaque repas, **il faut dire** : Votre enfant doit prendre ce médicament avant chaque repas);
- lorsqu’il est possible de le faire, utiliser des puces au lieu de phrases et de paragraphes; si l’utilisation de phrases est nécessaire, utiliser des phrases courtes contenant une seule idée chacune; couper les phrases longues et supprimer les mots inutiles;
- utiliser un minimum de ponctuation; si les phrases comportent beaucoup de virgules et de points-virgules, elles sont probablement trop longues;
- pour dresser de longues listes, utiliser une liste à puces (au lieu de paragraphes);
- pour ce qui est des nombres, les chiffres sont plus faciles à lire que les mots (p. ex. 53 et non cinquante-trois). Le cas échéant, ajouter les unités de mesure impériales équivalentes entre crochets après les unités de mesure métriques puisque bon nombre d’aînés et de personnes d’autres pays utilisent le système impérial.

Utilisation du modèle

L’en-tête « LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT » doit être en majuscules et placé sur la première page des Renseignements sur le médicament pour le patient.

Pour les biosimilaires, les renseignements doivent être fondés sur les Renseignements sur le médicament pour le patient au Canada pour le médicament biologique de référence. Seuls les renseignements qui présentent un intérêt pour les indications autorisées pour le biosimilaire doivent être inclus. Apporter les modifications nécessaires lorsqu’il existe des différences entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence, par exemple dans la présentation, les directives d’administration ou les allergènes dans l’emballage.

La marque nominative du médicament doit apparaître en majuscules au début du document, et le nom propre du médicament dans sa forme posologique définitive doit apparaître en minuscules juste au-dessous. Si le médicament n’a pas de nom propre, il faut utiliser le nom usuel dans la forme posologique définitive. Il est possible d’ajouter, entre crochets, l’épellation en alphabet phonétique de la marque nominative ou du nom propre. Si une épellation phonétique de la marque nominative est incluse, elle doit être inscrite à la ligne qui précède la marque nominative. Si une épellation phonétique du nom propre est incluse, elle doit être inscrite à la ligne qui suit le nom propre/courant.

L’énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit apparaître sur l’emballage de tous les médicaments :

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre [Marque nominative] et lors de chaque renouvellement de prescription. L’information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s’il possède de nouveaux renseignements au sujet de [Marque nominative].

Pour les biosimilaires, inclure l'énoncé suivant :

[Marque nominative] est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence [Marque nominative du médicament biologique de référence]. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

« Pour quoi [Marque nominative] est-il utilisé? »

Fournir une liste à puces des indications autorisées dans la Partie I. Si le produit est autorisé pour l'utilisation en concomitance avec d'autres mesures (p. ex. diagnostic, traitement et thérapie), il faut le mentionner.

Pour les produits autorisés en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC/C), inclure l'énoncé encadré suivant :

« Pour la (les) indication(s) suivante(s), [Marque nominative] a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements. »

[Fournir une liste à puces des indications de la Partie I.]

- [texte]

[Si la section « Indications » inclut des recommandations relatives au style de vie dans le cadre du traitement, ces recommandations doivent être indiquées ici.]

« Pour la (les) indication(s) suivante(s), [Marque nominative] a été approuvé sans conditions. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et peut être acheté et vendu au Canada. »

[Fournir une liste à puces des indications de la Partie I.]

- [texte]

[Si la section « Indications » inclut des recommandations relatives au style de vie dans le cadre du traitement, ces recommandations doivent être indiquées ici.]

Le texte suivant doit également être inclus :

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

« Comment [Marque nominative] agit-il? »

Inclure une ou deux phrases tirées de la section 10, « PHARMACOLOGIE CLINIQUE » et de la section 14, « ESSAIS CLINIQUES » indiquant en langage clair le mode d'action du médicament, le temps nécessaire pour agir et comment savoir si le médicament agit (p. ex. amélioration de la symptomatologie).

Pour un produit radiopharmaceutique de diagnostic, cela pourrait inclure la note des temps approximatifs d'imagerie, la raison pour laquelle plus d'une séance d'imagerie peut être nécessaire, etc. Pour un produit radiopharmaceutique thérapeutique, il peut être utile de mettre en relation le comportement biologique du médicament – peut-être une affinité pour les tissus squelettiques – avec le résultat souhaité (p. ex. l'atténuation de la douleur). Dans certains cas, il pourrait être utile de tenter de décrire le type de radiation et les caractéristiques liées au radio-isotope particulier du médicament. Si l'utilisation conjointe d'autres médicaments est nécessaire [p. ex. une solution saturée d'iodure de potassium (SSKI)], il faudrait l'indiquer ici. Pour un médicament radiopharmaceutique, il est également important de signaler que le patient recevra une dose de rayonnement.

« Quels sont les ingrédients dans [Marque nominative]? »

Inclure la liste complète de tous les ingrédients médicinaux et non médicinaux à partir de la section 6, « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ». Les ingrédients médicinaux doivent être clairement séparés des ingrédients non médicinaux par les titres « Ingrédients médicinaux » et « Ingrédients non médicinaux ».

Énumérer les ingrédients médicinaux par leur nom propre; lorsqu'un ingrédient ne possède pas de nom propre, utiliser le nom usuel.

Énumérer les ingrédients non médicinaux par ordre alphabétique, en utilisant la nomenclature propre, commune ou internationale.

[Marque nominative] est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Indiquer les formes et les concentrations disponibles sur le marché figurant à la section 6, « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ». Indiquer la forme posologique, suivie des concentrations en ordre croissant (p. ex. comprimé de 10 milligrammes, 20 milligrammes, 100 milligrammes).

Ne prenez pas [Marque nominative] si :

Pour chaque situation décrite à la section 2, « CONTRE-INDICATIONS », joindre une liste à puces décrivant la situation correspondante, en langage clair, le cas échéant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre [Marque nominative], afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

Inscrire chaque mise en garde ou précaution mentionnée à la section 7, « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS », dans une liste à puces, en langage clair.

Autres mises en garde à connaître :

Cette section est ajoutée seulement si d'autres mises en garde et précautions générales dont la portée n'est pas grave doivent être énoncées, mais qu'elles ne cadrent pas avec les autres entêtes.

L'énoncé suivant ou un énoncé similaire peut être utilisé si des effets décrits dans la Partie I peuvent nuire à l'exécution d'une tâche nécessitant de l'attention, y compris la conduite et l'utilisation de machinerie :

Après avoir pris [Marque nominative], donnez-vous le temps de voir comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie.

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, veuillez inclure les énoncés suivants si nécessaire :

Les mesures suivantes doivent être appliquées jusqu'à 12 heures après l'administration du produit radiopharmaceutique : Le patient doit tirer la chasse d'eau plusieurs fois après avoir utilisé les toilettes. Lorsque du sang ou de l'urine se répand accidentellement sur des vêtements, ceux-ci doivent être lavés séparément ou être entreposés de 1 à 2 semaines afin de tenir compte de la désintégration radioactive.

Des précautions particulières, telles que le cathétérisme vésical, doivent être prises à la suite de l'administration du produit à des patients incontinents afin de réduire les risques de contamination radioactive des vêtements, de la literie et de l'environnement du patient.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec [Marque nominative] :

Fournir une liste à puces.

Inclure des renseignements afin que les patients connaissent les médicaments, aliments (p. ex. alcool) ou produits de santé naturels qui peuvent interagir avec ce médicament. Les interactions graves ou importantes doivent être mentionnées sous forme de liste à puces à partir des renseignements indiqués à la section 9.1, « Interactions médicamenteuses graves ». Si aucune interaction pertinente n'est connue, ajouter un énoncé pour le préciser.

Comment prendre [Marque nominative]?

Fournir au patient ou au professionnel de la santé des renseignements sur la manière de préparer, de reconstituer ou d'administrer le médicament ou de faire fonctionner un dispositif (p. ex. un aérosol-doseur).

Le recours à des illustrations décrivant le bon usage d'un produit auto-administré (p. ex. inhalateur, produit injectable) est encouragé.

Le cas échéant (p. ex. pour les produits parentéraux), inclure des directives pour procéder à l'examen de la solution et vérifier son intégrité avant l'utilisation du produit, par exemple :

N'utilisez pas ce médicament si la solution a une apparence trouble ou si le contenant fuit.

Si nécessaire, envisager d'inclure l'énoncé suivant ou un énoncé similaire :

[Marque nominative] vous sera remis par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

Pour les produits radiopharmaceutiques, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être utilisé :

[produit] vous sera administré par un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de substances radiopharmaceutiques.

Dose habituelle

Indiquer la dose habituelle, quand et comment la prendre, ainsi que les autres détails connexes figurant à la section 4, « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ».

Surdosage

Donner des renseignements figurant à la section 5, « SURDOSAGE », sur ce qu'il faut faire si la posologie a été dépassée. Indiquer les mesures que le patient doit prendre si un surdosage est soupçonné. Il peut notamment s'agir d'un surdosage à la suite de la prise d'une ou de plusieurs doses ou de la prise accidentelle du médicament par un enfant.

L'encadré suivant doit être ajouté à la fin de la section narrative : L'énoncé peut être modifié pour inclure les recommandations les plus appropriées en fonction des normes de soins actuelles pour ce produit pharmaceutique :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de [Marque nominative], contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Fournir des renseignements figurant à la section 4.5, « Dose oubliée » sur ce qu'il faut faire en cas d'oubli d'une dose. Les énoncés suivants sont fournis à titre d'exemple :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. Revenez ensuite à la posologie régulière. Ne pas prendre deux doses en même temps.

ou

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, il n'est pas nécessaire de prendre la dose manquée. Sautez la dose oubliée et continuez et prenez la prochaine dose prévue. Ne pas prendre deux doses en même temps.

Pour les antibiotiques :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cela permettra de maintenir dans votre sang une quantité constante de médicaments. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. Ne pas prendre deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à [Marque nominative]?

Cette section doit comprendre un bref résumé des effets indésirables spontanément résolutive et de celles qui sont graves ainsi que des mesures que doivent prendre les patients qui les présentent. Les renseignements à inclure seront déterminés dans le cadre d'une consultation entre le promoteur et Santé Canada.

L'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit être inclus au début de la section sur les effets indésirables :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez [Marque nominative]. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Texte

Les effets indésirables spontanément résolutive doivent être décrits sous forme d'exposé de faits. Les effets indésirables spontanément résolutive sont considérés comme ceux qui ne nécessitent généralement pas de soins médicaux et qui disparaissent au fur et à mesure que le corps s'habitue au médicament. Lorsqu'il existe la possibilité que les effets ne soient pas bien compris ou ne soient pas facilement prévisibles, un énoncé peut être ajouté afin d'expliquer pour le patient la marche à suivre. Les effets doivent être groupés selon la fréquence à l'aide de la terminologie offerte par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) (p. ex. courant, rare). Un énoncé relatif au risque de dépendance, le cas échéant, doit être inclus ici.

Tableau

Tous les effets indésirables graves doivent apparaître dans le tableau. Pour éviter les répétitions, il n'est pas nécessaire de les mentionner à nouveau dans le texte. Le fait que le patient puisse prendre ou non des mesures pour contrer un effet indésirable doit servir de critère afin de déterminer les effets secondaires à inclure dans le tableau. Les patients comprennent facilement le sens de l'expression « effets indésirables graves », et cette terminologie n'est pas conforme aux lignes directrices internationales ni aux définitions

normalisées de « événements indésirables graves ». Les effets doivent être groupés selon la fréquence à l'aide de la terminologie du CIOMS. Dans chacun des groupes, les effets doivent apparaître en ordre alphabétique.

Le tableau doit toujours apparaître à la suite du texte.

En ce qui concerne les effets indésirables graves, des consignes visant la cessation de l'utilisation du produit (s'il est possible de le faire sans danger) doivent être fournies.

Il ne faut pas ajouter de notes de bas de page au tableau sur les effets indésirables graves.

L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit apparaître à la fin de la section sur les effets indésirables :

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Des encadrés comprenant les directives pour la déclaration des effets secondaires, intitulés « Déclaration des effets secondaires » et « Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins », ont été inclus dans le modèle principal. Veuillez choisir la case de déclaration qui convient le mieux au produit concerné.

Entreposage

Inclure une brève description des instructions de stockage et d'élimination telles que prévues à la section 11, « ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT ».

L'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit apparaître sur l'emballage de tous les produits :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de [Marque nominative] :

En ce qui concerne les consignes générales sur les renseignements que contient la section « Renseignements sur le médicament pour le patient », l'endroit où trouver la monographie de produit intégrale et la façon de communiquer avec le promoteur, il faut indiquer le site Web du fabricant et le numéro de téléphone sans frais. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <www.siteweb.document>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-<numéro de téléphone>.

Une fois qu'il a été fabriqué, un produit emballé peut rester dans la chaîne de distribution pendant un certain temps, selon sa date limite d'utilisation et le renouvellement des stocks chez le détaillant. En conséquence, la date de révision indiquée dans le dépliant des Renseignements sur le médicament pour le patient ne correspond pas nécessairement à la révision la plus récente de l'information. Il n'y a aucune objection à ce que le fabricant y ajoute un énoncé dans le sens qui suit :

Même si les renseignements figurant dans ce document étaient à jour à la date de la dernière révision indiquée ci-dessous, il se peut que des renseignements plus récents puissent être obtenus auprès du fabricant.

Les seuls sites Web qui peuvent être indiqués sont ceux faisant référence à la monographie de produit et aux renseignements sur le médicament pour le patient. Les références et les sites Web qui contiennent des renseignements autres que ceux qui ont été autorisés par Santé Canada ne sont pas acceptés.

Date

Chaque fois que des modifications sont apportées à la monographie de produit, la date de révision doit être indiquée sur la page couverture à « Date de révision », et dans les Renseignements sur le médicament pour le patient à « Dernière révision ». Même si les modifications sont apportées uniquement aux Renseignements sur le médicament pour le patient, la date de révision de la page couverture de la monographie de produit doit également être mise à jour.

GLOSSAIRE

Avis de conformité : Un avis délivré en vertu de l'article C.08.004 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Drogue nouvelle : a) une drogue qui est constituée d'une substance ou renferme une substance, sous forme d'ingrédient actif ou inerte, de véhicule, d'enrobage, d'excipient, de solvant ou de tout autre constituant, laquelle substance n'a pas été vendue comme drogue au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de ladite substance employée comme drogue;

b) une drogue qui entre dans une association de deux drogues ou plus, avec ou sans autre ingrédient, qui n'a pas été vendue dans cette association particulière, ou dans les proportions de ladite association pour ces drogues particulières, pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cette association ou de ces proportions employées comme drogue;

c) une drogue pour laquelle le fabricant prescrit, recommande, propose ou déclare un usage comme drogue ou un mode d'emploi comme drogue, y compris la posologie, la voie d'administration et la durée d'action, et qui n'a pas été vendue pour cet usage ou selon ce mode d'emploi au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cet usage ou de ce mode d'emploi pour ladite drogue (réf. : article C.08.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Effet indésirable courant du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence supérieure ou égale à 1/100 et inférieure à 1/10 ($\geq 1\%$ et $< 10\%$). (réf. : Convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales [CIOMS]).

Effet indésirable peu courant du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence supérieure ou égale à 1/1000 et inférieure à 1/100 ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) (réf. : convention du CIOMS).

Effet indésirable rare du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence supérieure ou égale à 1/10000 et inférieure à 1/1000 ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) (réf. : convention du CIOMS).

Effet indésirable très courant du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence supérieure ou égale à 1/10 ($\geq 10\%$) (réf. : convention du CIOMS).

Effet indésirable très rare du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence inférieure à 1/10 000 ($< 0,01\%$) (réf. : convention du CIOMS).

Étude croisée : Différentes thérapies font l'objet d'essais chez le même sujet; ainsi, les sujets sont leurs propres témoins.

Étude en parallèle : Étude dans le cadre de laquelle on administre simultanément un placebo ou un traitement de référence standard à des témoins et un traitement expérimental à d'autres sujets.

Étude multicentrique : Étude menée dans divers établissements dont les données sont par la suite combinées.

Événement indésirable : Toute manifestation médicale importune se manifestant chez un patient ou un sujet participant à un essai clinique qui a reçu un produit pharmaceutique, sans qu'il y ait nécessairement de lien causal entre la manifestation et le traitement. (réf. : ICH – *Gestion des données cliniques sur l'innocuité de médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide, ICH, thème E2A*).

Événement (expérience) indésirable ou réaction grave : Tout événement médical fâcheux survenant à n'importe quelle dose et entraînant la mort ou représentant une menace pour la vie (réf. : ligne directrice de l'ICH E2A – *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide*).

Forme posologique : Type de produit pharmaceutique (p. ex. comprimé, capsule, solution, crème) qui renferme un ingrédient médicamenteux associé généralement, mais pas nécessairement, à des excipients (réf. : ligne directrice Q1A de l'ICH).

Marque nominative : Dans le cas d'un médicament, le nom en français ou en anglais, avec ou sans le nom d'un fabricant, d'une personne morale, d'une société de personnes ou d'un particulier :

- a) qui lui a été attribué par le fabricant;
- b) sous lequel elle est vendue ou fait l'objet de publicité;
- c) qui sert à distinguer la drogue (réf. : article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Médicament biologique : Un médicament figurant à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues*. L'annexe D répertorie les produits individuels (comme « insuline »), les classes de produits (comme « agents immunisants »), des renvois à des sources particulières (comme « drogues, autres que des antibiotiques, préparées à partir de micro-organismes »), et la méthodologie (comme « drogues obtenues au moyen de procédures d'ADN recombinant »). Les médicaments biologiques sont dérivés de l'activité métabolique d'organismes vivants et qu'ils ont tendance à être plus variables et à présenter une structure plus complexe que les drogues créées par synthèse chimique. (Réf. : Lignes directrices de Santé Canada : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires, 20 avril 2017)

Médicament biologique biosimilaire : Produit biologique qui obtient l'autorisation de mise en marché à la suite d'une version précédemment autorisée au Canada et qui présente des similitudes démontrées avec un médicament biologique de référence. Un biosimilaire s'appuie en partie sur des renseignements antérieurs en matière d'innocuité et d'efficacité jugés pertinents en raison de la démonstration de la similarité au médicament biologique de référence et qui ont une incidence sur la quantité et le type de données originales requises. Les médicaments biologiques biosimilaires étaient auparavant appelés « produits biologiques ultérieurs ».

Médicament biologique de référence : Médicament biologique autorisé après l'examen d'un ensemble complet de données cliniques, non cliniques et sur la qualité auquel un médicament biosimilaire est comparé dans le cadre d'études visant à démontrer sa similarité.

Moyenne géométrique : Une mesure de tendance centrale calculée en multipliant une série de nombres et en prenant la $n^{\text{ième}}$ racine du produit, où n est le nombre d'articles dans la série. La moyenne géométrique est utile pour déterminer les « facteurs moyens ». Elle est souvent utilisée pour trouver une moyenne de nombres présentés sous forme de pourcentages.

Nom exclusif : Se reporter à « Marque nominative ».

Nom générique : Se reporter à « Nom propre ».

Nom propre : Désigne, à l'égard d'une drogue, le nom en anglais ou en français :

- a) attribué à ladite drogue à l'article C.01.002,
- b) figurant en caractères gras dans le présent règlement lorsqu'il est question de ladite drogue et, lorsque la drogue est distribuée sous une forme autre que celle qui est décrite dans la présente partie, le nom de la forme sous laquelle ladite drogue est distribuée,
- c) spécifié dans la licence canadienne, dans le cas des drogues comprises à l'annexe C ou à l'annexe D de la *Loi*, ou
- d) attribué, dans l'une des publications mentionnées à l'annexe B de la *Loi*, dans le cas des drogues non comprises aux alinéas (a), (b) ou (c) (réf. : article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Nom usuel : Dans le cas d'un médicament, le nom en français ou en anglais sous lequel il est :

- a) généralement connu;
- b) désigné dans des revues scientifiques ou techniques autres que les publications dont le nom figure à l'annexe B de la Loi (p. ex. United State adopted name [USAN], British approved name [BAN], Dénomination commune internationale [DCI], etc.) (réf. : article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Norme reconnue : Produits pour lesquels aucune norme prescrite ou officinale n'existe. Ce terme renvoie aux allégations de qualité et d'activité thérapeutique qui apparaissent sur l'étiquette.

Péri-opératoire : Qui a trait à toute la période qui entoure une intervention chirurgicale (avant, pendant et après).

Photoallergique : Type de photosensibilité immunologique à retardement attribuable à une substance chimique à laquelle la personne atteinte a préalablement été sensibilisée et à une source d'énergie rayonnante (réf. : Dorlands).

Photosensibilité : Réaction cutanée anormale attribuable à une interaction entre des substances photosensibilisantes et la lumière du soleil ou lumière filtrée ou artificielle dont la longueur d'ondes se situe entre 280 et 400 nm. Les deux principaux types sont la photoallergie et la phototoxicité.

Phototoxicité : Type de photosensibilité non immunitaire, provoquée par une substance chimique.

Pictogramme : Dessin symbolique utilisé pour communiquer un message particulier (p. ex. le symbole qui indique l'interdiction de fumer).

Polymorphisme génétique : La variabilité d'un sujet à l'autre en matière de concentration sanguine que l'on observe, à la suite de l'administration d'un médicament, entre des personnes de groupes ethniques différents ou au sein d'une même population homogène. Par exemple, les personnes qui, pour des raisons génétiques, présentent un métabolisme « rapide » ou « lent ».

Produit de mise en marché subséquent : Nouveau médicament qui, si on le compare à un autre médicament, renferme les mêmes quantités des mêmes ingrédients médicinaux, selon des formes posologiques comparables, mais qui ne contient pas nécessairement les mêmes ingrédients non médicinaux.

Produit de référence canadien : a) une drogue à l'égard de laquelle un avis de conformité a été délivré en application des articles C.08.004 ou C.08.004.01 et qui est commercialisée au Canada par son innovateur;

b) une drogue jugée acceptable par le ministre et qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, lorsqu'une drogue pour laquelle un avis de conformité a été délivré en application de l'article C.08.004 ne peut être utilisée à cette fin parce qu'elle n'est plus commercialisée au Canada;

c) une drogue jugée acceptable par le ministre qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, par comparaison à une drogue visée à l'alinéa (a) (réf. : article C.08.001.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Produit médicamenteux : Forme posologique dans l'emballage immédiat final prévu pour la commercialisation (réf. : ligne directrice Q1A de l'ICH).

Réactions importantes sur le plan clinique : Les réactions qui influencent la décision de prescrire un médicament en raison de leur gravité et, par conséquent, qui influencent la décision d'utiliser le médicament, puisqu'il est essentiel pour une utilisation sans risque de surveiller les patients pour déceler ces réactions ou parce que des mesures peuvent être prises pour prévenir ou atténuer les torts. (réf. : Food and Drug Administration [FDA] des États-Unis).

Réaction indésirable à une drogue : Réaction nocive et non intentionnelle à un médicament qui survient lorsque le médicament est utilisé selon les doses normales ou selon des doses expérimentales, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique (réf. : article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

La Conférence internationale d'harmonisation (ICH) sur les exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain définit la réaction indésirable à un médicament dans les contextes pré-approbation et post-commercialisation dans la ligne directrice E2A, *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide*.

- Avant l'approbation : toute réaction nocive et non intentionnelle à un produit médicinal, se manifestant à quelque dose que ce soit, doit être considérée comme une réaction indésirable au médicament.
- Après la mise en marché : toute réaction à un médicament qui est nocive et non intentionnelle et qui se manifeste à des doses normalement utilisées chez des sujets humains pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou la modification d'une fonction.

Réaction indésirable grave à une drogue : Réaction nocive et non intentionnelle à un médicament qui survient à n'importe quelle dose et qui nécessite l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, cause des malformations congénitales, entraîne une incapacité durable ou importante, met la vie en danger ou cause la mort (réf. : article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Substance médicamenteuse : Ingrédient actif non encore formulé, mais qui pourra l'être par la suite avec des excipients pour donner la forme posologique (réf. : ligne directrice Q1A de l'ICH).

Voie d'administration : Indique la partie du corps sur laquelle, au travers de laquelle ou dans laquelle le produit est administré (réf. : Pharmeuropa, Listes de termes normalisés, janvier 2000).

¹ Index ATC/DDD 2014 (www.whocc.no/atc_ddd_index).

² Commission européenne, *A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)*, septembre 2009, révision 2 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf

³ Ligne directrice de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH E11) : Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique, janvier 2001; Addenda à la ligne directrice E11 de la Conférence internationale d'harmonisation : Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique, version finale, 18 août 2017

⁴ L'étendue des catégories d'exposition est fondée sur la convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS).

⁵ Ligne directrice de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH E11) : Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique, janvier 2001; Addenda à la ligne directrice E11 de la Conférence internationale d'harmonisation : Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique, version finale, 18 août 2017

⁶ C.01.001, *Règlement sur les aliments et drogues*

⁷ Ligne directrice M3(R2) de l'ICH : *Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceutical*; 11 juin 2009.

⁸ Association canadienne de santé publique, 2002.