



Santé
Canada

Health
Canada

LIGNE DIRECTRICE

Monographies de produit

Publication autorisée par la
ministre de la Santé

Date d'approbation :	2013/09/12
Date mis en vigueur :	2014/06/01

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

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

© Ministre, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2014

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

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

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

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

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

HISTORIQUE DE RÉVISION DU DOCUMENT

Nom du fichier	Ligne directrice : Monographies de produit	Remplace	Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit
Date d'adoption Date d'entrée en vigueur	2013/09/12 2014/06/01	Date d'adoption Date d'entrée en vigueur	2003/09/22 2004/10/01

Version	Emplacement de la modification	Modification apportée	Date d'entrée en vigueur
1	S.O.	Première diffusion de la ligne directrice et des modèles	2004/10/01
	Annexe E : Monographie de produit Modèle – Standard sections sur le surdosage Signalement des effets indésirables soupçonnés	-ajout d'un encadré -mise à jour de l'adresse de Canada Vigilance	2010/01/01
2	Ligne directrice : Monographies de produit Renseignements pour les patients sur les médicaments	- description des renseignements pour les patients sur les médicaments ajoutés	2013/09/12

	<p>Guide de style Page-titre</p> <p>Note de bas de page</p> <p>Surdosage</p> <p>Entreposage et stabilité</p> <p>Partie III</p> <p>Glossaire</p> <p>- Annexe A : Rédaction d'une monographie de produit pour un produit faisant l'objet d'un Avis de conformité avec conditions (AC-C)</p> <p>- Annexe C : Rédaction d'une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe C</p>	<p>- révisions concernant le langage clair</p> <p>- mise à jour du titre et de la date de la Ligne directrice dans la note de bas de page</p> <p>- ajout d'un encadré</p> <p>- message « Autres » mis en évidence</p> <p>- révisions concernant le langage clair</p> <p>-définition de « réaction indésirable grave à une drogue » ajoutée</p> <p>- mises à jour à l'encadré afin de tenir compte de la ligne directrice sur les AC-C</p> <p>- révisions concernant le langage clair</p>	
		<p>Modifications administratives :</p> <p>- application des lignes directrices de normalisation</p> <p>- terminologie mise à jour pour respecter les normes en vigueur</p>	<p>2013/09/12</p>

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
1.1	Objet.....	1
1.2	Qu'est-ce qu'une monographie de produit?.....	1
1.3	Répercussions médicales et scientifiques	2
1.4	Répercussions réglementaires	2
1.4.1	Monographie de produit.....	2
1.4.2	Documentation professionnelle	3
1.4.3	Renseignements pour les patients sur les médicaments.....	3
1.5	Moment où une monographie de produit est requise.....	4
1.6	Révisions.....	4
1.7	Distribution	5
1.8	Demandes de renseignements	5
1.9	Principes directeurs	5
1.10	Utilisation des lignes directrices	6
2	RÉDACTION D'UNE MONOGRAPHIE DE PRODUIT STANDARD	6
2.1	Instructions générales.....	7
2.2	Guide de style	7
2.3	Page-titre	8
2.4	Table des matières.....	9
3	PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	9
3.1	Renseignements sommaires sur le produit.....	9
3.2	Indications et utilisation clinique	10
3.2.1	Sous-ensembles de patients.....	11
3.3	Contre-indications.....	12
3.4	Mises en garde et précautions	12
3.4.1	Encadré « Mises en garde et précautions importantes»	12
3.4.2	Sous-titres particuliers	13
3.5	Effets indésirables.....	16
3.5.1	Aperçu des effets indésirables d'un médicament.....	17
3.5.2	Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques... ..	17
3.5.3	Effets indésirables d'un médicament, déterminés au cours des essais cliniques, peu courants	19
3.5.4	Résultats hématologiques et chimiques anormaux	19
3.5.5	Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance post-commercialisation	20
3.6	Interactions médicamenteuses	20
3.6.1	Encadré « Interactions médicamenteuses graves ».....	20
3.6.2	Aperçu.....	20
3.6.3	Interactions médicament-médicament	21
3.6.4	Interactions médicament-aliment.....	22
3.6.5	Interactions médicament-herbe médicinale	22
3.6.6	Effets au médicament sur les essais de laboratoire.....	22

3.6.7	Interaction entre le médicament et le style de vie.....	23
3.7	Posologie et administration.....	23
3.7.1	Considérations posologiques	23
3.7.2	Posologie recommandée et modification posologique	23
3.7.3	Dose oubliée.....	24
3.7.4	Administration	24
3.8	Surdosage.....	26
3.9	Mode d'action et pharmacologie clinique.....	26
3.9.1	Mode d'action	26
3.9.2	Pharmacodynamique.....	27
3.9.3	Pharmacocinétique.....	27
3.10	Entreposage et stabilité	28
3.11	Instructions particulières de manipulation	29
3.12	Formes posologiques, composition et conditionnement.....	29
4	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
4.1	Renseignements pharmaceutiques	30
4.1.1	Substance pharmaceutique.....	30
4.2	Essais cliniques	30
4.2.1	Études sur l'efficacité et l'innocuité	31
4.2.2	Études pivotales comparatives sur la biodisponibilité.....	32
4.3	Pharmacologie détaillée	32
4.4	Microbiologie.....	33
4.5	Toxicologie	34
4.6	Références.....	34
5	PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	35
5.1	Introduction.....	35
5.2	Langage.....	35
5.3	Guide de style	36
5.3.1	Illustrations	37
5.4	Lisibilité et facilité d'utilisation.....	37
5.5	Utilisation du modèle.....	39
5.5.1	Généralités	39
5.5.2	Avertissement préliminaire.....	39
5.5.3	Au sujet du médicament.....	39
5.5.4	Mises en garde et précautions.....	40
5.5.5	Interactions.....	41
5.5.6	Bonne utilisation	42
5.5.7	Effets indésirables.....	43
5.5.8	Signalement des effets indésirables	44
5.5.9	Entreposage.....	45
5.5.10	Renseignements supplémentaires	45
5.5.11	Date.....	46
6	GLOSSAIRE.....	47

Annexe A	Rédaction d'une monographie de produit pour un produit avec un Avis de conformité avec conditions	A-1
Annexe B	Rédaction d'une monographie de produit pour un produit de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D).....	B-1
Annexe C	Rédaction d'une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe C	C-1
Annexe D	Rédaction d'une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe D	D-1

1 INTRODUCTION

1.1 Objet

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. La monographie de produit fait partie intégrante des présentations de drogue nouvelle, des suppléments aux présentations de drogue nouvelle, des présentations abrégées de drogue nouvelle et des suppléments aux présentations abrégées 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 distribués ou commandités par le promoteur au sujet du médicament en question.

Les premières lignes directrices de monographie de produit ont été publiées en 1976 et révisées en 1989. La présente révision a pour objectif d'accroître, pour les professionnels de la santé et le grand public, l'utilité et l'accessibilité des renseignements. Nous avons atteint cet objectif par la création d'un nouveau modèle et d'un nouveau format en ce qui concerne la monographie de produit, ainsi que par la rédaction de lignes directrices plus détaillées sur les exigences en matière de renseignements pour chacune des sections. Les changements ont pour but de souligner la pertinence clinique, de faciliter la récupération des renseignements et d'assurer une certaine uniformité parmi les différents médicaments et les différentes classes de médicaments. Cette révision comporte également des lignes directrices propres à des groupes de médicaments particuliers [par exemple (p. ex.) un produit pour lequel un avis de conformité avec conditions a été délivré, un produit de mise en marché subséquent (bioéquivalent), un produit visé à l'annexe C ou un produit visé à l'annexe D]. De plus, des lignes directrices sont offertes pour la rédaction des renseignements pour le patient, lesquels font l'objet d'une nouvelle section au sein de la monographie de produit.

1.2 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, ses indications et ses utilisations cliniques. La monographie doit également comprendre les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les effets sur les essais de laboratoire, les symptômes et le traitement du surdosage, la posologie et le mode d'administration, les conditions d'entreposage et les données sur la stabilité, les renseignements pharmaceutiques, les formes posologiques, la pharmacologie, la toxicologie, la microbiologie,

les instructions particulières de manutention, les renseignements sur les essais cliniques, les renseignements destinés aux patients, les références, ainsi que les dates de la première impression et de la révision en vigueur.

1.3 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 pouvant être requis pour l'utilisation sûre et efficace d'un nouveau médicament.

Pour les professionnels de la santé, les renseignements fournis doivent s'avérer aussi significatifs et utiles que possible. Toutefois, on ne doit inclure dans la monographie de produit que les indications et les utilisations cliniques qui sont fondées sur des preuves substantielles d'efficacité et d'innocuité, et qui font l'objet d'une présentation de drogue nouvelle ou d'une présentation abrégée de drogue nouvelle, ou d'un supplément à une ou l'autre de ces présentations et qui est sanctionné par un avis de conformité 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. Néanmoins, il convient de ne pas oublier que les professionnels de la santé ont, au moment de prescrire un médicament, la responsabilité de tenir compte de tous les faits pertinents liés aux effets recherchés du recours au médicament en question.

1.4 Répercussions réglementaires

1.4.1 Monographie de produit

La monographie de produit est un document qui sera considéré par Santé Canada comme faisant partie de l'avis de conformité en ce qui concerne une présentation de drogue nouvelle ou, le cas échéant, un supplément à une présentation de drogue nouvelle et une présentation abrégée de drogue nouvelle ou un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle.

La monographie de produit sert de document de référence auquel seront comparés tous les documents promotionnels ou publicitaires distribués ou commandités par le promoteur au sujet du médicament en question. Sans vouloir limiter l'utilisation qu'on peut en faire en tant que document de référence, il convient de préciser que 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 au sein des 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 la Partie III, Renseignements pour les patients sur les médicaments).
- Elle détermine les limites et les paramètres pour tous les documents de publicité, de recommandation, de promotion ou d'information distribués ou autrement commandités 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. Toutefois, une bibliographie ou des publications précises relatives à des travaux de recherche peuvent être fournies à des professionnels de la santé sur demande.

1.4.2 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 est inclut avec un nouveau médicament.
- Elle indique les renseignements qui doivent être fournis comme partie intégrante de tout document d'ordre professionnel, promotionnel ou publicitaire, sauf s'il s'agit d'une note de rappel.

Pour un nouveau médicament, en plus de la Partie I, les renseignements décrits dans la Partie III (Renseignements pour les patients sur les médicaments) de la monographie de produit peuvent également être fournis dans la notice d'accompagnement du produit.

1.4.3 Renseignements pour les patients sur les médicaments

L'information décrite à la Partie III (Renseignements pour les patients sur les médicaments) de la monographie de produit est destinée au patient. Cette portion de la monographie de produit indique l'information devant être fournie si un dépliant d'information pour le consommateur est joint à l'emballage d'un nouveau médicament.

1.5 Moment où une monographie de produit est requise

Une ébauche, en double exemplaire, de la monographie de produit proposée ou révisée doit être incorporée au volume principal lorsqu'une présentation de drogue nouvelle, un supplément à une présentation de drogue nouvelle, une présentation abrégée de drogue nouvelle ou un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle est déposée que ce soit pour un médicament vendu avec ordonnance ou en vente libre.

Lorsqu'une présentation de drogue nouvelle ou un supplément à une présentation de drogue nouvelle est jugé incomplète par rapport aux exigences de l'article C.08.002 ou C.08.003 du *Règlement sur les aliments et drogues*, le promoteur en sera avisé par le directeur de la division procédant à l'examen de la présentation. Lorsque les éléments techniques et médicaux de la présentation auront été examinés, le personnel de la division chargée d'examiner les divers aspects de la présentation sera en mesure de rencontrer les représentants du promoteur pour discuter du développement d'une monographie de produit acceptable. Si le promoteur consacre des ressources et des compétences scientifiques convenables à la préparation d'une monographie de produit acceptable et fondée sur des faits scientifiques, l'examen n'en sera que plus efficace et rapide.

1.6 Révisions

Une monographie de produit peut être révisée en déposant un préavis de modification acceptable ou un supplément à une présentation de drogue nouvelle ou un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle. Le promoteur doit procéder à des révisions chaque fois que des mises à jour importantes de la monographie de produit sont nécessaires pour y inclure des ajouts ou d'autres changements relatifs à la sécurité (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. La monographie de produit doit également être révisée chaque fois que l'on dispose de renseignements substantiels justifiant de nouvelles indications importantes ou lorsque d'autres changements ou suppressions sont requis dans les indications ou les conditions d'utilisation résultant de renseignement additionnel disponible. 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.

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 fausse, trompeuse ou incomplète de quelque point de vue que ce soit. Chaque fois que des rapports périodiques sur une drogue nouvelle 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

1.7 Distribution

Le promoteur doit fournir un exemplaire de la plus récente monographie de produit aux professionnels de la santé lorsqu'ils demandent de la documentation professionnelle ou tout autre renseignement sur l'utilisation clinique d'une drogue nouvelle. Pour les produits qui ont reçu un avis de conformité (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 commandités par le promoteur.

Un exemplaire de la monographie de produit doit 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.

1.8 Demandes de renseignements

La Division de la gestion de projets réglementaires de la Direction des produits thérapeutiques peut répondre aux questions des promoteurs relatives la soumission d'une ébauche de monographie de produit. Des demandes de renseignements généraux peuvent être envoyées à RPM_Division-GPR_Division@hc-sc.gc.ca.

1.9 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 contenus dans les monographies doivent être présentés de façon uniforme en vue d'en faciliter la récupération, particulièrement au sein d'un environnement électronique. Cela nécessite l'uniformisation de la terminologie pour la recherche.

1.10 Utilisation des lignes directrices

La partie principale du présent document est connue sous le nom de « document de base » et offre des directives pour la rédaction d'une monographie de produit standard. En ce qui concerne les autres médicaments qui présentent des exigences particulières en matière de renseignements, veuillez consulter les annexes suivantes :

Avis de conformité avec conditions (AC-C)	Annexe A
Produits de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D)	Annexe B
Produits visés à l'annexe C	Annexe C
Produits visés à l'annexe D	Annexe D

Si plus d'une annexe s'applique à une même monographie de produit [par exemple (p.ex.) un produit biologique qui présente également un AC-C], les exigences de chacune des annexes en cause doivent être incorporées à la monographie de produit.

1.10.1 Modèle

Une monographie de produit devrait être élaborée dans le même logiciel que les autres documents de présentation. Un modèle électronique (en format Microsoft Word®) pour une monographie standard, de même que celle mentionnées ci-haut, sont fournis avec cette ligne directrice.

Les instructions pouvant s'avérer utiles dans le cadre de la rédaction d'une monographie de produit apparaissent entre crochets [...].

Les renseignements devant faire partie de la monographie de produit apparaissent entre crochets triangulaires <...>.

2 RÉDACTION D'UNE MONOGRAPHIE DE PRODUIT STANDARD

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 : ***Renseignements scientifiques***

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

Partie III : Renseignements pour les patients sur les médicaments

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 agir à titre 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'avèrent appropriés pour les patients et le grand public. La Partie III est exigée 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 Instructions générales

La ligne directrice présente les sections de la monographie de produit dans l'ordre selon lequel elles doivent apparaître. Santé Canada reconnaît qu'il est possible que la présente ligne directrice ne traite pas des exigences en matière de renseignements propres à chacun des médicaments utilisés au Canada; le recours au jugement individuel conserve une place de choix dans l'évaluation de la façon de présenter les renseignements en question. Lorsqu'une section est omise, le promoteur doit en expliquer les raisons et inclure son explication dans l'ébauche de monographie de produit.

- Le terme « professionnel de la santé » est celui qui est privilégié et qui doit être utilisé dans 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 », etcetera (etc.).
- La monographie de produit doit être déposée auprès de Santé Canada dans l'une ou l'autre des langues officielles.
- Des énoncés standards sont offerts aux promoteurs pour la rédaction de la monographie de produit. Au sein des lignes directrices, 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.

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 : Parties I, II et III: Times New Roman, 12 points
Dépliant de renseignements pour les patients sur les médicaments : Caractères sans empattement, texte - 10 point, tableaux - 9 point.
- Justification : gauche
- Numéros de page : en bas à droite
- Débuter chaque partie sur une nouvelle page.
- Format d'en-tête : reportez-vous au modèle.

- 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) entre parenthèses. Lorsque l'on décrit le mode d'action d'un médicament, sa pharmacologie et sa toxicologie, le nom propre doit être utilisé. Par souci de brièveté, le nom propre sera utilisé dans ces sections de la ligne directrice. En ce qui concerne la Partie III, la marque nominative doit être utilisée pour décrire le médicament ou, s'il n'existe aucune marque nominative, le nom propre (ou usuel) doit être utilisé.
- Pour mettre en valeur les renseignements importants dans la monographie de produit, vous devez avoir recours aux caractères gras. N'utilisez pas de majuscules.
- Vous ne devez pas avoir recours à la numérotation des paragraphes.
- Si vous avez recours à des abréviations au sein d'un tableau, vous devriez inclure une légende dans la partie inférieure de ce dernier.
- Les références doivent respecter le style Vancouver (reportez-vous à la section 4.6).

Des instructions supplémentaires au sujet du style sont fournies pour la Partie III « Renseignements pour les patients sur les médicaments » (reportez-vous à la section 5.3).

2.3 Page-titre

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

- a) l'expression « Monographie de produit, incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments »;
- 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, y compris la ou les concentrations et formes posologiques;
- e) les forme(s) posologique(s) et dose(s);
- 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 Santé;

- i) le nom, l'adresse commerciale et le site Web du promoteur, ainsi que le nom et l'adresse commerciale du distributeur, s'il y a lieu;
- j) date : dans le cas d'une nouvelle monographie, utilisez la date de rédaction; pour les révisions subséquentes de n'importe quelle partie de la monographie, cette date doit être remplacée par celle de la révision la plus récente;
- k) le numéro de contrôle de la présentation.

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

Présentation : Reportez-vous au modèle

2.4 Table des matières

La monographie de produit doit comprendre une table des matières indiquant les numéros de page.

Présentation : Reportez-vous au modèle

3 PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

3.1 Renseignements sommaires sur le produit

La forme posologique, la concentration, la voie d'administration et une liste qualitative alphabétique des ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique doivent apparaître dans un tableau sommaire au début de la monographie de produit et faire l'objet d'un renvoi à la liste complète dans la section sur les formes posologiques, la composition et le conditionnement. Parmi les ingrédients non médicinaux en question, on trouve l'éthanol, le gluten, le lactose, les sulfites et la tartrazine¹.

Les différentes concentrations d'un produit contenant des ingrédients identiques doivent, dans la mesure du possible, être regroupées. Les différentes concentrations d'un produit contenant des ingrédients différents doivent apparaître sur des lignes distinctes.

Présentation : Tableau (reportez-vous au modèle)

¹ Repchinsky C. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Association des pharmaciens du Canada, 2002.

3.2 Indications et utilisation clinique

La présente section doit comprendre une liste schématique des indications, suivie d'une brève discussion sur tous les renseignements pertinents sur le plan clinique.

Les indications fournies dans cette section devraient être fondées sur des preuves substantielles de l'efficacité et de l'innocuité du produit tirées d'études cliniques conçues de façon adéquate et bien contrôlées. Seules les indications approuvées par Santé Canada peuvent être incluses.

Le cas échéant, un énoncé doit être inclus en vue d'indiquer que le produit doit être utilisé de façon concomitante avec d'autres formes de traitement de l'état pathologique en question (p. ex., la modification du style de vie en cas d'hypertension).

De plus, cette section doit préciser, s'il y a lieu, les conditions optimales d'emploi du produit, les limites de l'utilité de ce dernier et les renseignements pertinents relatifs aux résultats thérapeutiques attendus (p. ex., les produits favorisant l'abandon du tabagisme doivent être utilisés de façon concomitante avec des mesures visant la modification du comportement).

Toutes les restrictions spéciales concernant l'utilisation (p. ex., professionnels de la santé particuliers) et/ou la distribution du produit (p. ex., en milieu hospitalier, dans une ambulance) et pouvant être nécessaires à titre temporaire ou permanent doivent être indiquées dans cette section. Pour les produits devant être administrés par un professionnel de la santé spécialisé ou au sein d'un environnement réglementé, une explication des restrictions doit être fournie. Un des énoncés suivants (ou un énoncé semblable) peut être utilisé :

Le produit devrait être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié et expérimenté en ce qui a trait à l'utilisation de <préciser l'utilisation en question (p. ex., agents de chimiothérapie contre le cancer)> et à la gestion de <spécifier l'état pathologique en question (p. ex., patients atteints de pancytopénie grave)>. La gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que lorsqu'il est facile d'avoir accès à des installations de diagnostic et de traitement adéquates.

Lorsqu'il existe des situations selon 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 apparaître à la fin de la discussion.

Les renseignements sur les maladies ciblées par les indications dépassent la portée de la présente section de la monographie de produit.

3.2.1 Sous-ensembles de patients

3.2.1.1 Gériatrie

Pour les indications approuvées pour les adultes en général, un énoncé au sujet de l'utilisation d'un produit donné au sein de la population gériatrique doit être ajouté. Le terme « gériatrique » 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 « Gériatrie » devrait inclure l'âge sur lequel la recommandation gériatrique est fondée. Ainsi, « 75 ans » serait utilisé si les données de l'étude ne comportaient que les personnes âgées frêles. Un des énoncés suivants (ou un énoncé semblable) peut être utilisé :

Gériatrie : Aucune donnée n'est disponible.

ou

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; un bref exposé à ce sujet apparaît dans les sections appropriées (p. ex., Essais cliniques, Pharmacologie, Mises en garde et Précautions).

3.2.1.2 Pédiatrie

Pour les indications approuvées pour les adultes en général, un énoncé au sujet de l'utilisation d'un produit donné au sein de la population pédiatrique doit être ajouté. Le terme « pédiatrique » s'applique généralement aux personnes âgées de 16 ans et moins mais il est reconnu que cela peut ne pas s'appliquer à tous les produits, par conséquent, le sous-titre « Pédiatrie » devrait inclure l'âge sur lequel la recommandation pédiatrique est fondée. Par exemple, l'âge de 12 ans devrait être utilisé si les essais cliniques ne comprenaient que des enfants âgés de 12 ans et moins. Un des énoncés suivants ou un énoncé semblable peut être utilisé :

Pédiatrie : Aucune donnée n'est disponible.

ou

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population pédiatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité; un bref exposé à ce sujet apparaît dans les sections appropriées (p. ex., Essais cliniques, Pharmacologie, Mises en garde et Précautions).

Tous les renseignements liés aux essais cliniques doivent apparaître à la section « Essais cliniques » de la Partie II : Renseignements scientifiques.

Présentation : Abrégé (pour les indications) et exposé de faits.

3.3 Contre-indications

Cette section doit décrire les situations dans le cadre desquelles un médicament donné **ne doit pas** être utilisé puisque les risques encourus l'emportent largement sur les avantages thérapeutiques potentiels.

Dans le cas des interactions médicament-médicament contre-indiquées, un bref énoncé doit apparaître ici et faire l'objet d'un renvoi à des renseignements détaillés dans la section « Interactions médicamenteuses ».

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

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, voir les sections de la monographie de produit portant sur les formes posologiques, la composition et le conditionnement.

Présentation : Abrégé, dans la mesure du possible.

3.4 Mises en garde et précautions

Cette section présente des renseignements sur tous les effets graves pouvant mettre en danger le patient, ainsi que les précautions que le médecin ou le patient doit prendre afin d'assurer une administration sûre et efficace du médicament en question.

3.4.1 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »

Les risques d'accidents importants sur le plan clinique ou mettant la vie en danger qu'entraîne l'administration du médicament doivent être mis en évidence au sein de 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 dans le cadre d'une consultation entre le promoteur et Santé Canada.

Un **bref énoncé** apparaît dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » et fait l'objet d'un renvoi à la section applicable 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. Si aucun problème grave ne cautionne le recours à une mise en garde, cet encadré peut être omis.

Exemples d'énoncés :

- Les interactions médicamenteuses avec la digoxine, la phénytoïne (voir Interactions médicamenteuses).
- Toxicité pour le foie (voir section hépatique ci-dessous).
- Ne devrait être administré que par des médecins ayant une expérience dans le domaine des médicaments de chimiothérapie contre le cancer (voir Indications et utilisation clinique).

Les renseignements sur les produits qui doivent être administrés par un professionnel de la santé spécialisé ou au sein d'un environnement réglementé doivent également être mis en évidence dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » [c'est-à-dire (c.-à-d.) un bref énoncé] et faire l'objet d'un renvoi aux renseignements plus détaillés qui apparaissent sous la section « Indications et utilisation clinique ».

Présentation : Abrégé dans un encadré (reportez-vous au modèle).

3.4.2 *Sous-titres particuliers*

Le ou les sous-titres suivants doivent être utilisés pour grouper les renseignements dans cette section. Tous les sous-titres doivent être présentés dans l'ordre ci-dessous. Les renseignements apparaissant sous les sous-titres doivent être placés en ordre d'importance.

Généralités : Cette section contient des renseignements qui ne correspondent à aucun des sous-titres apparaissant ci-dessous.

Carcinogénèse et mutagénèse : Ce sous-titre ne doit comprendre que les données tirées des essais chez l'homme lorsque celles-ci démontrent que le médicament en question est carcinogène 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 « Toxicologie » doit être fourni.

Cardiovasculaire

Dépendance/tolérance : Ce sous-titre doit comprendre les effets engendrés tant par la dépendance physique que 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.

Oreille/nez/gorge

Endocrinien et 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, au sein de la description, du caractère idiopathique par rapport à métabolique de l'insuffisance hépatique.

Immunitaire : Ce sous-titre doit comprendre les effets engendrés par la modification de l'immunoréactivité, laquelle s'exprime sur le plan clinique sous forme d'immunoactivation ou d'immunosuppression. L'immunogénicité ou l'allergénicité doivent se voir accorder une attention particulière, le cas échéant.

Neurologique**Ophtalmologique**

Considérations péri-opératoires : Cette section doit comprendre des renseignements sur la gestion du traitement avant, pendant et après une chirurgie. Des détails pratiques sur la cessation de l'administration du médicament ou la modification de la posologie doivent être fournis.

Psychiatrique : Les modifications du comportement (p. ex., pensées suicidaires) devraient être comprises dans cette section.

Rénal**Respiratoire****Sensibilité/résistance****Fonctions sexuelles/reproductrices**

Peau : Le cas échéant, les réactions attribuables à la photosensibilité (réactions photoallergiques ou phototoxiques) doivent être indiquées.

Populations particulières

Femmes enceintes : 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 non tératogènes doivent être mentionnés (p. ex., symptômes de sevrage, hypoglycémie). Si le médicament en question s'avère contre-indiqué au cours de la grossesse, une mention à ce sujet doit faire partie de la présente section et de la section « Contre-indications ».

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

Élevé : > 1 000 grossesses²
Limité : < 1 000 grossesses
Très limité : Cas particuliers seulement
Aucune expérience

Une mention doit apparaître lorsque le médicament n'est pas absorbé systématiquement et lorsqu'il est impossible de déterminer s'il peut nuire indirectement au fœtus.

Femmes qui allaitent : Lorsqu'un médicament est absorbé de façon systématique, 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 mentionnés 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 :

*Nous ne savons pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel.
Puisque de nombreux autres médicaments le sont, la prudence est de mise.*

Pédiatrie : Cette section doit traiter des activités de surveillance et des dangers particuliers qui sont associés à l'utilisation pédiatrique du médicament. Le terme « pédiatrique » s'applique généralement aux personnes âgées de 16 ans et moins mais il est reconnu que cela peut ne pas s'appliquer à tous les produits, par conséquent, le sous-titre « Pédiatrie » devrait inclure l'âge sur lequel la recommandation pédiatrique est fondée. Par exemple, l'âge de 12 ans devrait être utilisé si les essais cliniques ne comprenaient que des enfants âgés de 12 ans et moins.

² Étendue des catégories d'exposition est fondée sur le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS).

Gériatrie : Cette section doit traiter des activités de surveillance et des dangers particuliers qui sont associés à l'utilisation gériatrique au médicament. Un renvoi aux sous-titres « Rénal » et « Hépatique » doit apparaître, le cas échéant. Le terme « gériatrique » 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 « Gériatrie » devrait inclure l'âge sur lequel la recommandation gériatrique est fondée. Ainsi, « 75 ans » serait utilisé si les données de l'étude ne comportaient que les personnes âgées frêles.

Surveillance et essais de laboratoire : Cette section doit indiquer les paramètres de surveillance importants (p. ex., tension artérielle) et les essais de laboratoire ou autres qui sont nécessaires pour contrôler la réaction au traitement et les effets indésirables possibles. Des renseignements sur la fréquence de la surveillance avant, pendant et après le traitement doivent être fournis. Des renseignements sur la gamme de valeurs normales et anormales prévue dans une situation particulière doivent être fournis. Les réactions appropriées à des valeurs de laboratoire particulières doivent être indiquées.

3.5 Effets indésirables

Cette section doit contenir des renseignements sur tous les types d'effets indésirables liés aux médicaments (EIM), y compris ceux qui sont identifiés au cours des essais cliniques et à la suite de la surveillance post-commercialisation. Les renseignements liés aux EIM déterminés au cours des essais cliniques et aux EIM déterminés à la suite de la surveillance post-commercialisation doivent être présentés séparément.

Le MedDRA (« Medical Dictionary for Regulatory Activities ») agira à titre de référence terminologique privilégiée au moment de décrire les effets indésirables d'un médicament. Cela se fera habituellement 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 norme pour la définition des termes de fréquence sera fondée sur la convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), soit ce qui suit :

Très courant : $\geq 1/10$ (≥ 10 %);

Courant (fréquent) : $\geq 1/100$ et $< 1/10$ (≥ 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 signalements isolés.

3.5.1 Aperçu des effets indésirables d'un médicament

Cette section a pour objectif de présenter un résumé des renseignements sur les effets indésirables d'un médicament (EIM) qui peuvent affecter les décisions quant aux ordonnances ou s'avérer utiles pour l'observation et la surveillance des patients ou pour offrir des conseils à ces derniers. Les renseignements à inclure seront déterminés dans le cadre d'une consultation entre le promoteur et Santé Canada. Si les renseignements en question apparaissent dans d'autres sections de la monographie de produit (p. ex., Mises en garde et précautions), ils doivent faire ici l'objet d'un renvoi.

Ces renseignements doivent souligner ce qui suit :

- les effets indésirables graves au médicament³;
- les effets indésirables d'un médicament les plus fréquents;
- les effets indésirables d'un médicament qui nécessitent le plus souvent le recours à une intervention clinique (p. ex., cessation, modification posologique, administration concomitante d'un autre médicament pour traiter les symptômes attribuables aux effets indésirables ou surveillance serrée) et les facteurs qui peuvent affecter les risques d'apparition ou la gravité d'une réaction (p. ex., état de la maladie, traitement concomitant, sous-groupe démographique ou posologie).

Les renseignements contenus dans la présente section sont fondés sur la pertinence clinique et seront déterminés dans le cadre d'une consultation avec Santé Canada.

Présentation : Exposé de faits

3.5.2 Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Énoncé général

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

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

³ La détermination d'un « effet indésirable grave au médicament » peut être trouvée dans Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés (2011/03/02).

Description des sources de données

La présentation des données sur les effets indésirables d'un médicament doit être précédée d'une brève description de la source de données. Elle doit comprendre l'exposition globale, l'organisation de l'étude, la composition du groupe témoin, les raisons pour lesquelles les effets indésirables d'un médicament ont été incorporés à la source de données, toute exclusion importante et tout composant inhabituel.

Fréquence relative des effets indésirables d'un médicament

- cette section a pour but de présenter les EIM courants et très courants, (tous les EIM dont la fréquence est supérieure ou égale à 1 %);
- ces données doivent préférablement être présentées sous forme de tableau (il est approprié d'avoir recours à de multiples tableaux lorsque le profil des effets indésirables d'un médicament en question diffère considérablement d'une population ou d'un milieu à l'autre, que les divers effets sont clairement liés au médicament et que les données s'avèrent importantes sur le plan clinique en ce qui concerne l'utilisation, la non-utilisation ou la surveillance). D'importantes différences peuvent être attribuables aux diverses indications de produit, formulations, sous-groupes de population, durées d'étude, schémas posologiques et types d'études (p. ex., une étude faisant l'objet d'un contrôle intense par opposition à une étude à large portée);
- les données apparaissant dans le tableau principal doivent être tirées d'essais comparatifs contre placebo. Si de telles données ne sont pas disponibles ou ne présentent que peu d'intérêt, le tableau principal doit être fondé sur des données tirées d'essais comparatifs contre traitement de référence;
- explication des données apparaissant au tableau : le tableau de données doit être suivi d'un exposé de faits visant à expliquer ou à compléter les renseignements fournis par le tableau. Dans la mesure du possible, cette explication doit comprendre ce qui suit :
 - ***Renseignements sur la relation dose-réponse*** : cette partie doit cerner les effets indésirables d'un médicament qui présentent une relation dose-réponse et décrire la manière selon laquelle cette relation a été examinée.
 - ***Populations particulières*** : renseignements au sujet des différences observées en ce qui a trait aux taux d'effets indésirables d'un médicament au sein de divers groupes démographiques ou en relation avec divers sous-ensembles de maladies. Lorsqu'aucun renseignement n'est disponible au sujet de populations particulières, une mention en ce sens doit apparaître et être accompagnée d'une explication.
 - Des renseignements sur la posologie et la durée du traitement liés aux effets indésirables d'un médicament

- **Mise en commun des données** : Les données tirées de diverses études doivent être mises en commun afin d'obtenir un seul tableau sur les taux de effets indésirables d'un médicament, à moins d'avoir affaire à d'importantes différences d'une étude à l'autre.
- **Organisation selon le système corporel** : Les renseignements doivent être classés en ordre alphabétique par système corporel, conformément aux catégories organiques proposées par le MedDRA. Au sein de chacune des catégories organiques, les effets indésirables d'un médicament seront présentés en ordre décroissant de fréquence. De plus, les termes utilisés pour décrire les effets indésirables d'un médicament doivent être conformes à ceux qui sont proposés par le MedDRA.
- **Dénominateur** : Le dénominateur (n = nombre de patients) doit être fourni pour chacune des colonnes du tableau.
- **Pourcentages** : Les taux d'effets indésirables d'un médicament doivent habituellement être arrondis au nombre entier le plus près. La dérogation à cette règle est admissible en présence d'effets indésirables d'un médicament particulièrement graves décelées à de faibles taux dans le cadre d'une importante étude en fonction desquelles les fractions de pourcentage peuvent s'avérer significatives.
- On ne doit pas avoir recours à des graphiques pour présenter les renseignements sur les EIM.

Présentation : Tableau et exposé de faits (reportez-vous au modèle)

3.5.3 Effets indésirables d'un médicament, déterminés au cours des essais cliniques, peu courants

Les effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques dont le seuil de fréquence est inférieur à 1 % doivent être présentés sous forme de liste et être classés par système corporel.

Présentation : Liste

3.5.4 Résultats hématologiques et chimiques anormaux

Les changements importants sur le plan clinique des valeurs de laboratoire qui ont été décelées 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 et un tableau pour les changements chimiques. Les paramètres de laboratoire doivent apparaître en ordre alphabétique. Le tableau doit définir l'ampleur du changement par rapport aux

valeurs normales qui était considérée importante sur le plan clinique et il doit également indiquer le nombre de patients qui ont satisfait aux critères. Il serait également utile de fournir le niveau normal pour chacun des paramètres de laboratoire.

Présentation : Tableau

3.5.5 Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance post-commercialisation

Tous les effets indésirables d'un médicament déterminés à la suite de la surveillance post-commercialisation (canadien et international) doivent être incorporés à cette section. Elle devrait comprendre tous les effets indésirables graves et inattendus d'un médicament qui sont signalés par l'intermédiaire de la surveillance post-commercialisation et déterminés au cours de l'étape IV des essais cliniques.

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

3.6 Interactions médicamenteuses

Cette section doit contenir 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.

3.6.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Les interactions graves mettant la vie en danger devraient être incorporées ici (c.-à-d. un bref énoncé) avec un renvoi à la sous-section « Interactions médicamenteuses » (p. ex., Interactions médicament-médicament) pour les renseignements détaillés. Lorsqu'une interaction médicamenteuse apparaît sous « Contre-indications » ou dans l'encadré « Mises en garde », elle doit également apparaître dans l'encadré dont il est ici question. Le texte ne doit habituellement pas dépasser 20 lignes. En l'absence d'interactions médicamenteuses graves, cet encadré peut être omis.

Présentation : Abrégé dans un encadré (reportez-vous au modèle)

3.6.2 Aperçu

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 importante sur le plan clinique, bien qu'elle n'ait pas encore été étayée. Lorsqu'une interaction potentielle de catégorie de médicaments est considérée importante sur le plan clinique, les médicaments représentatifs de la catégorie en question doivent être ajoutés au tableau des interactions médicamenteuses.

Les renseignements contenus dans la présente section sont fondés sur la pertinence clinique et seront déterminés dans le cadre d'une consultation avec Santé Canada.

L'interaction potentielle avec l'alcool doit faire l'objet d'une brève mention.

Présentation : Exposé de faits

3.6.3 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 apparaître dans cette section.

Les études pharmacocinétiques qui comportent des renseignements au sujet de la cinétique de combinaisons de médicaments particulières doivent apparaître à la Partie II : Pharmacologie détaillée. Toutefois, un résumé tiré de ces renseignements pharmacocinétiques doit apparaître à la section « Interactions médicamenteuses ».

L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit apparaître avant le tableau :

Les médicaments apparaissant dans ce tableau est fondé 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. Toutefois, lorsque les données sont limitées, il est parfois préférable de les présenter sous forme de texte. Le tableau doit comprendre le nom propre du médicament, le niveau de preuve relatif à l'interaction (p. ex., étude de cas, essai clinique ou exercice théorique), les effets de l'interaction, ainsi que des commentaires cliniques. Reportez-vous au modèle pour obtenir un exemple d'un tableau décrivant une interaction médicament-médicament.

3.6.4 Interactions médicament-aliment

Cette sous-section doit brièvement indiquer 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. Un renvoi à la section « 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 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 : Tableau. Reportez-vous à la section 3.7.2 pour des instructions supplémentaires.

3.6.5 Interactions médicament-herbe médicinale

Cette sous-section doit brièvement indiquer les interactions connues du médicament avec des produits à base d'herbes médicinales et offrir des directives pratiques destinées aux professionnels de la santé. Il est préférable de présenter ces renseignements sous forme de tableau; toutefois, si le nombre de données est limité, le format « texte » est acceptable.

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 d'herbes médicinales n'a été établie.

Présentation : Tableau. Reportez-vous à la section 3.7.2 pour des instructions supplémentaires.

3.6.6 Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Cette sous-section doit brièvement indiquer, sous forme de texte, les essais 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'essai 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 essais de laboratoire n'a été établie.

Présentation : Tableau. Reportez-vous à la section 3.7.2 pour des instructions supplémentaires.

3.6.7 Interaction entre le médicament et le style de vie

Cette sous-section doit brièvement indiquer, sous forme de texte, les interactions avec les choix de style de vie (p. ex., la tabagie) et les orientations pratiques destinées aux professionnels de la santé.

En l'absence de données sur l'interaction, cette section peut être omise.

3.7 Posologie et administration

3.7.1 Considérations posologiques

Cette section doit brièvement mentionner les questions de sûreté qu'il faut prendre en considération au moment d'établir un schéma posologique pour un patient (p. ex., maladie rénale, âge, traitement concomitant, polymorphisme génétique, titrage). 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).

Présentation : Abrégé

3.7.2 Posologie recommandée et modification posologique

Cette section doit fournir des renseignements détaillés et pratiques sur la posologie recommandée. Cette section doit en outre comprendre ce qui suit : les posologies, la dose initiale, la méthode optimale de titrage de la posologie, la gamme posologique, la dose quotidienne maximale, la posologie d'entretien, la durée et la cessation du traitement. Le cas échéant, une posologie doit être fournie pour chacune des indications, des voies d'administration et des formes posologiques.

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 (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), le groupe d'âge devrait être établi. Lorsqu'aucune modification posologique n'est nécessaire, un énoncé en ce sens doit apparaître (p. ex., la présence d'une insuffisance hépatique ou rénale ne nécessite aucune modification posologique).

Le moment de la journée au cours duquel le médicament atteindra son efficacité optimale doit être indiqué (p. ex., soirée, matin, etc.), 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.

Toujours avec ou sans nourriture, puisque la présence ou l'absence de nourriture peut modifier la biodisponibilité.

Présentation : Exposé de faits

3.7.3 Dose oubliée

Cette section doit fournir des directives sur les mesures à prendre lorsqu'un patient oublie de prendre une dose.

Présentation : Exposé de faits

3.7.4 Administration

Cette 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.

L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments (p. ex., au sein d'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 pulvériser; lorsque le contenu de la capsule peut être saupoudré; etc.). 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.

Présentation : Exposé de faits

3.7.4.1 Reconstitution

Solutions orales

Cette sous-section, essentielle à la manipulation de tous les produits médicamenteux qui nécessitent une reconstitution avant d'être administrés à des patients, doit 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 recommandée d'entreposage des solutions reconstituées doivent être indiquées.

Présentation : Exposé de faits

Produits parentéraux

Pour les médicaments parentéraux qui nécessitent une reconstitution ou une dilution avant d'être utilisés, il est recommandé de présenter les renseignements pertinents dans un tableau divisé en sous-titres représentant chacune des voies d'administration recommandées. Le diluant recommandé pour chacune de ces dernières doit 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 nominale par mL.

Pour l'utilisation par voie *intraveineuse*, les renseignements doivent être séparés 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 la compatibilité avec le médicament en question a été démontrée; de plus, les méthodes de préparation des dilutions doivent être indiquées.

Les conditions et la période d'entreposage recommandées pour chacune des solutions doivent être mentionnées (voir la section 3.10).

Présentation : Tableau et exposé de faits (reportez-vous au modèle)

3.8 Surdosage

Cette section doit comprendre ce qui suit :

- une description des signes et des symptômes de surdosage;
- le traitement actuellement recommandé en cas de surdosage (p. ex., antidotes et/ou autres interventions cliniques requises);
- la dose létale pour l'homme (si disponible) et la dose maximale connue suivie d'une guérison, avec ou sans séquelles;
- 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., ceux qui peuvent être dangereux pour le patient).

Présentation : Exposé de faits

L'encadré suivant doit être ajouté à la fin de la section Surdosage :

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

3.9 Mode d'action et 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 la pharmacologie ou la pharmacodynamique du médicament chez l'humain.

3.9.1 Mode d'action

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.

3.9.2 Pharmacodynamique

Cette section doit comprendre une brève description des facteurs qui pourraient affecter la réponse pharmacodynamique (efficacité clinique, innocuité et réponse à la posologie).

3.9.3 Pharmacocinétique

Un tableau sommaire portant sur les caractéristiques pharmacocinétiques les plus importantes sur le plan clinique doit être fourni (reportez-vous au modèle). Cette section doit également comprendre une brève explication de l'importance sur le plan clinique des données pharmacocinétiques de base pour la population générale, selon les titres suivants:

Absorption : Renseignements caractérisant les propriétés du médicament, telles que la surface sous la courbe (SSC), le moment où l'on observe la concentration maximale (T_{max}), la concentration maximale observée (C_{max}), le moment où le médicament commence à agir et l'effet de la consommation de nourriture sur l'absorption (même si ce dernier s'avère négligeable) et temps pour arriver à l'état stable;

Distribution : Degré de fixation aux protéines, volume de distribution (Vd), sites de distribution, en veillant à préciser si le médicament traverse la barrière hémato-encéphalique;

Métabolisme : Les sites et les voies du métabolisme (y compris les effets sur la p-glycoprotéine, le cytochrome P450) et la portée du métabolisme de premier passage, l'activité biologique et pharmacologique des métabolites, les modifications du métabolisme reliées à la dose;

Élimination : La ou les voies et le pourcentage attribuable à chacune d'entre elles, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), clairance.

Cette section doit fournir un bref exposé indiquant si le médicament affiche une pharmacocinétique linéaire ou non linéaire. 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.

3.9.3.1 Populations particulières et états pathologiques

Cette section doit comprendre des renseignements pharmacocinétiques qui présentent un intérêt en ce qui concerne les populations particulières (p. ex., la pédiatrie, la gériatrie, le sexe, le polymorphisme génétique, la race) et certains états pathologiques (p. ex., insuffisance hépatique, insuffisance rénale).

Des renseignements sur les interactions médicament-médicament pharmacocinétiques et des renseignements tirés d'études in vitro ou menées chez les animaux doivent être incorporés à la Partie II : Renseignements scientifiques dans la section « Pharmacologie détaillée ». Lorsque des preuves substantielles indiquent que les renseignements en question présentent un certain intérêt en ce qui concerne l'utilisation thérapeutique du médicament, ces renseignements doivent être incorporés à la section « Interactions médicamenteuses ».

Présentation : Tableau (pour les valeurs pharmacocinétiques) et exposé de faits (reportez-vous au modèle)

3.10 Entreposage et stabilité

Cette sous-section doit indiquer les conditions d'entreposage recommandées pour chacune des formes posologiques. Il faudrait 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 faudrait indiquer la période d'entreposage recommandée et les conditions requises pour chaque solution. Compte tenu des risques potentiels de contamination microbienne durant la préparation, il est recommandé que la période d'entreposage des produits administrés par voie parentérale n'excède habituellement par 24 heures à la température ambiante (de 15 à 30 °C) et 72 heures au réfrigérateur (de 2 à 8 °C).

Il faudrait mentionner toute incompatibilité connue, y compris les incompatibilités entre les médicaments, les diluants ou les perfusions de liquides, les contenants en plastique, ou les dispositifs de transfusion, ou avec tout autre matériel avec lequel le médicament peut venir en contact.

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 en lieu sûr et hors de la portée et de la vue des enfants.

Présentation : Exposé de faits

3.11 Instructions particulières de manipulation

Toute instruction particulière de manipulation destinée aux personnes qui sont susceptibles d'entrer en contact avec des produits potentiellement dangereux au cours de la préparation ou de l'administration d'un médicament à des patients doit être clairement indiquée. Cela est particulièrement important en ce qui concerne les médicaments cytotoxiques qui peuvent s'avérer mutagènes. Au besoin, des instructions particulières visant la décontamination et l'élimination en toute sûreté des médicaments et des matières connexes doivent être incluses.

Présentation : Exposé de faits

3.12 Formes posologiques, composition et conditionnement

Cette section doit décrire toutes les formes posologiques mises en marché (une description complète de chacune de ces formes doit être fournie, y compris les marques identifiables) et indiquer la concentration de chacune de ces formes en matière de teneur en ingrédient médicinal, ainsi que les voies d'administration recommandées. 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. La terminologie propre aux voies d'administration et aux formes posologiques doit être conforme à celle qui est publiée par Santé Canada.

Pour chacune des concentrations des formes posologiques du produit, le promoteur doit fournir une liste alphabétique de **tous** les ingrédients non médicaux en utilisant le nom propre ou usuel de ces derniers (et non la marque nominative).

Le cas échéant, les composants de la capsule, de l'enrobage, du timbre, etc. devraient également apparaître au sein d'une liste pour chacune des concentrations des formes posologiques du produit. 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 disponibles de conditionnement pour la mise en marché devrait être incluse (p. ex., « disponible en flacons de 100, de 500 et de 1 000, et en emballage-coque de 100 »). Les renseignements au sujet du conditionnement qui peuvent avoir un effet sur la sécurité des patients (p. ex., latex) doivent être décrits.

Présentation : Exposé de faits ou abrégé

4 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

4.1 Renseignements pharmaceutiques

4.1.1 Substance pharmaceutique

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 1 à 8), forme de polymorphisme.

4.2 Essais cliniques

La section « Essais cliniques » de la monographie de produit doit contenir les études pivotales qui appuient l'efficacité et l'innocuité du médicament en question. Les renseignements détaillés doivent traiter des principales composantes suivantes : l'aspect démographique des études, y compris le nombre de sujets d'étude (intentions de traitement de la population), l'âge (médián et tranches d'âge), le sexe et la composition ethnique, l'organisation des essais, y compris la

posologie, les voies d'administration et la durée du traitement, les résultats des études, y compris les résultats primaires et les valeurs connexes pour le médicament et le placebo ou le traitement de référence et la signification statistique.

Les études doivent comporter des renvois qui permettront aux utilisateurs de la monographie de produit d'avoir accès à des renseignements détaillés, au besoin. Les renseignements portant sur les essais cliniques doivent être présentés sous forme de tableau en vue d'en faciliter la consultation. Les données démographiques doivent apparaître dans un tableau (reportez-vous au modèle) et les résultats d'ensemble doivent faire l'objet d'un tableau distinct.

Cette section doit également couvrir les études comparatives sur la biodisponibilité, au besoin, en ce qui concerne les formulations et les nouvelles formes posologiques révisées.

4.2.1 Études sur l'efficacité et l'innocuité

Aspect démographique de l'étude et plan de travail de l'essai

- La description des caractéristiques démographiques de la population (p. ex., âge, sexe, race, poids) et des autres sous-groupes (p. ex., fonction rénale ou hépatique) devrait être indiquée de façon à ce que les différences possibles en matière d'efficacité ou d'innocuité puissent être identifiées. Tous les sujets soumis aux traitements doivent être pris en considération. La taille de l'échantillon devrait être fondée sur l'analyse de l'efficacité statistique.
- Le plan de l'étude doit être décrit (p. ex., parallèle, croisée, factorielle et multicentrique).
- Les études qui doivent être incluses sont celles qui sont d'une adéquate et bien contrôlée, qui soutiennent l'efficacité, l'innocuité et les schémas posologiques du médicament en question, et les études qui offrent des renseignements sur les limites de l'efficacité de ce dernier.
- Parmi les études qui ne doivent pas être incluses, sont les études qui : laissent entendre ou créent l'impression d'une certaine efficacité pour une indication non approuvée; traitent d'efficacité comparée ou de parité à moins qu'elles ne soient réputées pivotales par Santé Canada lors de la délivrance d'un avis de conformité pour une PDN ou une SPDN; qui présentent l'incidence, la fréquence ou la gravité des effets indésirables et qui ne font pas l'objet d'une PDN ou d'une SPDN ou d'une soumission de pré-avis de modification ou à la demande de Santé Canada.
- Habituellement, les groupes témoins reconnus (comparateurs) sont des groupes placebos et/ou des groupes témoins concomitants ayant recours à un produit de comparaison actif, des groupes témoins concomitants n'ayant recours à aucun

traitement, des groupes témoins concomitants ayant recours à un traitement actif, des groupes témoins concomitants ayant pour objet une comparaison de posologie et des groupes témoins historiques. L'inclusion d'essais comparatifs contre placebo est fortement recommandée.

- Les posologies ou les gammes posologiques utilisées au cours de l'étude et la durée du traitement doivent être fournies pour tous les traitements utilisés au cours de l'étude en question.

Résultats d'étude

Les mesures primaires et secondaires et les résultats finals visant à déterminer l'efficacité et/ou l'innocuité doivent être clairement indiqués. Les groupes de traitement doivent faire l'objet de comparaisons en fonction de toutes les mesures essentielles d'efficacité et d'innocuité fournies. Les résultats doivent indiquer les différences entre les groupes de traitement et leur valeur prédictive et/ou indice de confiance connexe. Les résultats qui revêtent une certaine importance sur les plans cliniques et statistiques doivent être inclus; les résultats qui présentent une certaine importance sur le plan statistique, mais non sur le plan clinique doivent être exclus à moins que cela ne soit réputé approprié dans certaines circonstances.

Il peut s'avérer nécessaire d'avoir recours à plus d'un tableau pour présenter les résultats (p. ex., pour les différentes indications, les différents groupes d'âge, etc.).

4.2.2 Études pivotales comparatives sur la biodisponibilité

- Pour toutes les formulations révisées et les nouvelles formes posologiques dont l'innocuité et l'efficacité sont seulement fondées sur des études comparatives sur la biodisponibilité, 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, croisée ou parallèle, dose ou nombre d'unités de prise, nombre de patients-sujets volontaires en santé de sexe masculin ou féminin). L'exposé de faits doit indiquer l'identité des produits comparés.

Présentation : Tableau et exposé de faits (reportez-vous au modèle)

4.3 Pharmacologie détaillée

Cette section doit comprendre deux groupes de données, un sur les animaux et un sur l'homme, et chacun de ces groupes doit comprendre une sous-section in vitro et une sous-section in vivo. Chacune des études à inclure doit faire l'objet d'une description qui lui est propre et doit fournir des détails suffisants pour permettre une interprétation exacte. Des données sur les animaux 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.

Dans les sections sur l'homme et sur les animaux, les études doivent être présentées sous deux aspects : pharmacodynamique et pharmacocinétique. Les expériences relatives à la pharmacocinétique sont celles qui ont eu recours à diverses doses et à divers schémas posologiques en vue de déterminer des facteurs tels que l'absorption, la biodisponibilité et la bioéquivalence, les concentrations sanguines et tissulaires, les paramètres de distribution et la fixation aux tissus biologiques. Les renseignements disponibles sur les métabolites, la concentration des métabolites, la vitesse du métabolisme et les preuves d'induction ou de saturation enzymatiques doivent être décrits. Il faut également préciser les modes et les conditions d'élimination, y compris les concentrations que l'on trouve dans la bile, les matières fécales, l'urine, etc. Il est préférable de présenter de telles données dans des tableaux et des figures.

Les facteurs qui influencent les profils pharmacodynamique et pharmacocinétique doivent être décrits, y compris les effets de l'âge, du sexe, de la grossesse, des facteurs génétiques, des maladies, de la présence d'aliments, du pH du contenu de l'estomac et des interactions médicamenteuses. La façon dont les facteurs pharmacocinétiques s'appliquent à la posologie, à l'activité thérapeutique, à la toxicité et à des états pathologiques ou physiologiques particuliers doit être expliquée et faire l'objet de renvois à des énoncés compris dans d'autres sections de la monographie de produit.

Les conclusions d'ordre spéculatif découlant des données pharmacologiques relatives à l'utilisation clinique ne doivent être signalées que lorsqu'elles portent sur un danger potentiel.

Les études cliniques pivotales sur l'efficacité doivent être incorporées à la section « Essais cliniques ».

Présentation : Tableau, dans la mesure du possible, et exposé de faits (reportez-vous au modèle)

4.4 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 comprendre une description détaillée des données microbiologiques résumées sous « Mode d'action et pharmacologie clinique ».

Des détails relatifs aux essais de sensibilité, aux pathogènes de référence étudiés et au « National Committee for Clinical Laboratory Standards » (NCCLS) doivent être inclus. Des renseignements sur la pharmacorésistance et la résistance croisée doivent également être inclus.

4.5 Toxicologie

Cette section comprend, dans des sous-sections appropriées, les résultats des études spéciales qui ont été menées sur la tolérance chez l'homme et sur la toxicité chez les animaux. Les études menées chez les animaux doivent fournir des renseignements sur l'espèce animale, la voie d'administration, la forme et le schéma posologiques utilisés, ainsi qu'une description concise de chacune des études et des résultats anormaux. Habituellement, les études sur une dose unique, les études multidoses à court et à long terme, les études de reproduction et les diverses études spéciales doivent apparaître sous des sous-titres appropriés.

Cette section doit confirmer l'existence d'études à long terme chez les animaux visant à évaluer le potentiel carcinogène ou cocarcinogène. Dans l'affirmative, les espèces animales étudiées et les résultats obtenus doivent être décrits.

Cette section doit confirmer l'existence d'études de reproduction chez les animaux visant à évaluer le potentiel mutagène. Lorsque des études sont disponibles, les espèces animales étudiées et les résultats obtenus doivent être décrits. En présence de preuves de mutagénicité, l'interprétation de résultats doit apparaître dans la section « Mises en garde et précautions ».

Présentation : Tableau, dans la mesure du possible.

4.6 Références

Cette section doit comprendre une sélection des études cliniques pivotales qui ont servi à l'évaluation du médicament, ainsi que les études soulignées à la section « Essais cliniques ». Cette section doit également comprendre des renvois aux meilleurs travaux publiés contenant des données précliniques sur le médicament, ainsi qu'à certains travaux faisant autorité sur l'utilisation du médicament. Les citations doivent respecter le style Vancouver⁴. Ces renvois doivent être numérotés en fonction des énoncés identifiés dans le texte de la monographie de produit.

Les études qui soutiennent la section « Essais cliniques » devraient être incluses (qu'elles aient été publiées ou non).

Présentation : Liste numérotée

⁴ Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. International Committee of Medical Journal Editors. Can Med Assoc J 1994;150(2):147-57. Disponible à www.cmaj.ca.

5 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

5.1 Introduction

La section Renseignements pour les patients sur les médicaments 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.

Aux fins 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 Partie III devrait être intégrée à la monographie de produit pour tous les médicaments qui doivent se conformer avec 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 en consultation avec 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)* », Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction, novembre 2006], cette information doit être incorporée à la Partie III.

Lorsque les renseignements sont sensiblement différents en ce qui concerne les indications (p. ex., un diagnostic par opposition 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 pour les patients sur les médicaments ». Par exemple, un produit qui est indiqué pour la migraine et l'hypertension disposerait de deux sections « Renseignements pour les patients sur les médicaments ».

5.2 Langage

Sachant que les présents renseignements visent différents publics, pour des raisons d'uniformité, la section Renseignements pour les patients sur les médicaments devrait 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 administrés dans des conditions spéciales, comme les produits radiopharmaceutiques), le niveau de langue peut être adapté.

Au Canada, les capacités de lecture de textes médicaux varient grandement selon la région et la population. Pour cette raison, le niveau de langue doit convenir aux personnes ayant de faibles

capacités de lecture. 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 pour les patients sur les médicaments reprend bien le sens de la version originale approuvée.

Pour la rédaction de la section Renseignements pour les patients sur les médicaments, 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*⁵. La ligne directrice du présent document indique 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 comprend un précis de terminologie en style clair et simple. Il serait également avantageux pour les promoteurs de vérifier les renseignements pour les patients sur les médicaments auprès d'utilisateurs.

5.3 Guide de style

Les présentes recommandations relatives au guide de style s'appliquent à la Partie III 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 pour les patients sur les médicaments 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) Monographie de produit, Partie III - 2,5 cm (1") supérieure, inférieure et latérales.
 - (b) Dépliant d'information pour les patients sur les médicaments - 0,75 cm (0,3") supérieure, inférieure et latérales.
- Police :
 - (a) Monographie de produit, Partie III - Times New Roman, 12 points;
 - (b) Dépliant d'information pour les patients sur les médicaments - 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

⁵ Association canadienne de santé publique, 2002.

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 pour les patients sur les médicaments, tels qu'ils apparaissent dans le dépliant, sont clairs et faciles à lire.

- Une personne avec une vision normale ou ceux avec des verres correcteurs qui rétablissent la vision normale, devraient pouvoir lire les renseignements sans effort. La couleur, le contraste, la position et l'espacement des renseignements doivent être pris en considération pour la conformité 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., LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT, RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS et MARQUE NOMINATIVE au début de la section Renseignement pour les patients sur les médicaments).
- Les renseignements doivent être aussi brefs que le permettent les exigences de la Ligne directrice.

5.3.1 Illustrations

Dans le cas des produits auto-administrés (p. ex. : inhalateur; produit injectable), le recours à des illustrations qui aident à en démontrer la bonne utilisation est recommandé.

L'emploi d'images ou de graphiques peut souvent être trompeur quant à l'emploi, au mérite et au caractère d'un médicament. Les présentations trompeuses de cet ordre doivent être évitées. Le recours aux pictogrammes n'est pas recommandé.

5.4 Lisibilité et facilité d'utilisation

Pour assurer la compréhension de la section « Renseignements pour les patients sur les médicaments » :

- Il faut viser un niveau de lecture de la 6^e année au secondaire 2. 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 pour les patients sur les médicaments » 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 voie 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.

5.5 Utilisation du modèle

5.5.1 Généralités

Un modèle de la section « Renseignements pour les patients sur les médicaments » se trouve à l'annexe E - I (parmi les modèles de monographie de produit).

L'en-tête « LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE » devrait être en majuscules et placé sur la première page de la monographie.

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 et entre crochets juste au-dessous. Si le médicament n'a pas de nom propre, il faut utiliser le nom courant 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 devrait être inscrite à la ligne qui précède la marque nominative. Si une épellation phonétique du nom propre est incluse, elle devrait être inscrite à la ligne qui suit le nom propre/courant.

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 apparaître dans la section correspondante de la Partie III.

5.5.2 Avertissement préliminaire

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

Veillez lire attentivement avant de commencer à prendre <marque nominative> et chaque fois que vous renouvelez ce médicament. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur <marque nominative>.

5.5.3 Au sujet du médicament

En-tête : « Pour quoi <marque nominative> est-il utilisé? »

Fournir une liste à puces des indications à partir de la Partie I. Si la section Indications comporte des recommandations relatives au style de vie dans le cadre du traitement (p. ex. : régime comme thérapie complémentaire pour les médicaments contre le diabète), il faut inclure ces recommandations ici.

En-tête : « Comment <marque nominative> fonctionne-t-il? »

À partir de la section « Mode d'action et pharmacologie clinique » de la Partie I, fournir une ou deux phrases expliquant le mode d'action du médicament en langage clair. À partir de la section « Mode d'action et pharmacologie clinique » de la Partie I et de la section « Essais cliniques » de la Partie II, indiquer le délai requis pour que le médicament agisse et la façon dont on peut en reconnaître l'action (p. ex. : symptomatologie améliorée).

En-tête : « Quels sont les ingrédients de <marque nominative>? »

Cette section devrait comprendre une liste complète de tous les ingrédients médicinaux et non médicinaux à partir de la Partie I. La liste des ingrédients non médicinaux devrait être séparée clairement de la liste des ingrédients médicinaux et comporter un en-tête comme « Ingrédients médicinaux » et « Ingrédients non médicinaux ».

Établir une liste des ingrédients médicinaux par noms propres. S'ils ne possèdent pas de nom propre, utiliser le nom usuel.

Établir la liste des ingrédients non médicinaux en utilisant la nomenclature propre, commune ou internationale et la placer en ordre alphabétique.

En-tête : « Formes posologiques de <marque nominative> : »

À partir de la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la Partie I, inscrire les formes posologiques et les concentrations mises en marché. Indiquez le nom de la forme posologique suivi de la concentration en ordre croissant (p. ex. : comprimé 10 mg, 20 mg, 100 mg).

En-tête : « Ne pas utiliser <marque nominative> si : »

Pour chaque situation décrite à la section Contre-indications de la Partie I, joindre une liste à puces décrivant la situation correspondante, en langage clair, le cas échéant.

5.5.4 Mises en garde et précautions

Cette section doit comprendre les questions et les précautions importantes associées à l'utilisation du médicament. Le cas échéant, en utilisant un minimum de mots, expliquer l'importance d'une mise en garde ou précaution.

Encadré Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'il y a un encadré Mises en garde et précautions importantes, il devrait être placé après l'avertissement préliminaire. La Partie III doit contenir un encadré correspondant seulement si un encadré Mises en garde et précautions importantes se trouve à la Partie I.

Les renseignements contenus dans l'encadré devraient comprendre l'en-tête « **Mises en garde et précautions importantes** » et indiquer brièvement, à l'aide d'une liste à puces, les préoccupations graves ou importantes liées à l'utilisation de ce médicament.

L'encadré devrait contenir une version en langage clair des mêmes renseignements que ceux fournis dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » de la Partie I. L'adaptation de ces renseignements, le cas échéant, sera déterminée en consultation avec le promoteur et Santé Canada. Il est possible de joindre des renvois vers le contenu d'autres sections de la Partie III.

En-tête : « 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 Partie I.

En-tête : « Autres mises en garde »

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 en-têtes.

5.5.5 Interactions

En-tête : « 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. »

En-tête : « Les éléments suivants peuvent interagir avec <marque nominative> : »

Fournir une liste à puces.

Cette section vise à vérifier que les patients connaissent les médicaments, aliments (p. ex. : agrumes, produits laitiers), boissons (p. ex. : alcool) ou produits de santé naturels qui peuvent interagir avec ce médicament. Les interactions graves ou importantes devraient être mentionnées sous forme de liste à puces (p. ex. : les interactions médicamenteuses qui apparaissent dans l'encadré « Interactions médicamenteuses graves » dans la Partie I). Si aucune interaction pertinente n'est connue, ajouter un énoncé pour le préciser.

5.5.6 Bonne utilisation

En-tête : « Comment dois-je prendre <marque nominative>? »

Cette section a pour but d'offrir des renseignements sur la façon de préparer, reconstituer ou d'administrer le médicament ou d'utiliser un dispositif (p. ex. : aérosol-doseur).

Dans le cas des produits auto-administrés (p. ex., inhalateur, produit injectable), le recours à des illustrations qui aident à en démontrer la bonne utilisation est recommandé.

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 tel que :

« Ne pas utiliser ce médicament si la solution est trouble ou en cas de fuite »

En-tête : « Dose usuelle »

À partir de la section « Posologie et administration » de la Partie I, indiquer la dose typique, le moment et la façon de la prendre et d'autres détails connexes.

En-tête : « Surdosage »

À partir de la section « Surdosage » de la Partie I, fournir des renseignements sur les mesures à prendre lorsqu'une personne ingère une quantité excessive du médicament en question. Cela pourrait inclure le surdosage par une seule dose ou des doses cumulatives et les mesures que devrait prendre le patient.

L'énoncé encadré suivant doit être ajouté à la fin de la section de l'exposé des faits. L'énoncé peut être modifié afin de fournir les conseils les plus appropriés selon les normes de soins actuelles pour ce produit pharmaceutique :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de <marque nominative>, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région même si vous n'avez pas de symptômes.

En-tête : « Dose oubliée »

À partir de la section « Posologie et administration » de la Partie I, fournir des renseignements sur les mesures à prendre à la suite de l'oubli d'une dose. Les énoncés suivants donnent un exemple de ce qui peut être utilisé :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, vous devez la prendre dès que vous y pensez. Cependant, s'il est presque temps de prendre votre dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez en prenant la dose suivante prévue. Revenez au schéma posologique d'origine. Ne prenez pas deux doses à la fois.

ou

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, vous n'avez pas à compenser la dose oubliée. Vous n'avez qu'à poursuivre le traitement en prenant votre dose suivante au moment indiqué. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Pour les antibiotiques :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, vous devez la prendre dès que vous y pensez. Cela vous permettra de conserver une quantité constante de médicament dans votre sang. Cependant, s'il est presque temps de prendre votre dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez en prenant la dose suivante prévue. Ne prenez pas deux doses à la fois.

5.5.7 Effets indésirables

En-tête : « Quels sont les effets indésirables possibles de <marque nominative>? »

Cette section doit comprendre un bref résumé des effets indésirables spontanément résolutifs et de ceux qui sont graves ainsi que des mesures que doivent prendre les patients qui les présentent. Les renseignements à fournir 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 si vous prenez <marque nominative>. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, contactez votre professionnel de la santé. Consultez également la section Mises en garde et précautions.

Texte

Les effets indésirables spontanément résolutifs doivent être décrits sous forme d'exposé de faits. Les effets indésirables spontanément résolutifs 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 par les consommateurs 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, etc.). Un énoncé sur les risques de dépendance doit apparaître ici, le cas échéant.

Tableau

Les effets indésirables graves doivent faire partie du tableau. Ils n'ont pas besoin d'être repris dans le texte puisque la répétition n'est habituellement pas souhaitable à la Partie III. 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 indésirables que doit comprendre le tableau. Les patients comprennent le sens de l'expression « effets secondaires graves », et cette terminologie n'est pas conforme à des lignes directrices internationales ni à des 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 en bas de page au tableau sur les effets secondaires graves.

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

Si vous ressentez une sensation ou un symptôme dérangerant qui ne fait pas partie de la liste ou qui devient assez important pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

5.5.8 Signalement des effets indésirables

Un encadré sur le signalement des effets indésirables du médicament devrait être inclus. Voir le modèle pour le libellé et le format.

5.5.9 Entreposage

En-tête : « Entreposage »

Cette section doit comprendre une brève description des consignes d'entreposage, telles qu'elles apparaissent à la section « Entreposage et stabilité » de la Partie I.

L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus pour tous les produits :

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

5.5.10 Renseignements supplémentaires

En-tête : « Pour en savoir davantage au sujet de <marque nominative>? »

En ce qui concerne les consignes générales sur les renseignements que contient la Partie III, 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 :

- *Consultez votre professionnel de la santé.*
- *Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); au, ainsi que le site Web du fabricant au : <www.siteweb.document>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant le fabricant 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 à la Partie III de la monographie de produit ne reflète pas nécessairement la révision la plus récente de ces renseignements. 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 pour les patients sur les médicaments. Les références et les sites Web qui contiennent des renseignements autres que ceux qui ont été autorisés par Santé Canada (soit des renseignements approuvés sur le médicament) ne sont pas acceptés.

5.5.11 Date

Indiquer la dernière date de révision de la Partie III de la monographie de produit. Cette date remplace la date de préparation inscrite sur la page couverture de la monographie de produit.

6 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; ou

(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. (référence : C.08.001 *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 $< 10\%$). [référence : 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 1/1 000 et inférieure à 1/100 ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$). [référence : Convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS)]

Effet indésirable rare du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence supérieure ou égale à 1/10 000 et inférieure à 1/1 000 ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$). [référence : Convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS)]

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

Effet indésirable très rare du médicament : Un effet indésirable du médicament ayant une fréquence inférieure à 1/10 000 ($< 0,01\%$) [référence : Convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (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 au sein de divers établissements dont les données sont par la suite combinées.

Événement indésirable : Toute manifestation médicale importune qui peut être observée à la suite d'un traitement avec un produit pharmaceutique, sans qu'il y ait nécessairement de lien causal entre la manifestation et le traitement. C'est la définition employée par l'OMS. Elle suppose que, du fait que le praticien qui fait la notification soupçonne un lien avec la prise du médicament, l'événement est plus susceptible d'être une réaction indésirable à une drogue.

Forme posologique (préparation) : Type de produit pharmaceutique (p. ex., comprimé, capsule, solution, crème) qui renferme un ingrédient médicamenteux associé généralement, mais pas nécessairement à des excipients. [référence : l'International Conference on Harmonisation (ICH) Q1A].

Marque nominative : Dans le cas d'une drogue, 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 l'identifier (référence : C.01.001, *Règlement sur les aliments et drogues*).

Moyenne géométrique : Une mesure de tendance centrale calculée en multipliant une série de nombres et en prenant la $n^{\text{ième}}$ racine du produit lorsque 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 : Reportez-vous à « Marque nominative ».

Nom générique : Reportez-vous 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 *Règlement sur les aliments et drogues*;
- (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 sur les aliments et drogues*; ou
- (d) attribué, dans l'une des publications mentionnées à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*, dans le cas des drogues non comprises aux alinéas (a), (b) ou (c). C.01.001, *Règlement sur les aliments et drogues*.

Nom usuel : Dans le cas d'une drogue, le nom en français ou en anglais, sous lequel elle est :
(a) généralement connue; et
(b) désignée 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.). (référence : C.01.001, *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. (référence : 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 races différentes, de groupes ethniques ou au sein d'une même population homogène. Par exemple, les personnes qui, pour des raisons génétiques, présentent un métabolisme « rapide » ou « lent ».

Produit médicamenteux : Forme posologique dans l'emballage immédiat final prévu pour la commercialisation [référence : l'International Conference on Harmonisation (ICH) Q1A].

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.

Réaction indésirable à une drogue : Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue est utilisée 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. Afin de se conformer à la terminologie du *Règlement sur les aliments et les drogues*, cette définition est légèrement différente de celle utilisée par l'OMS. Par exemple, l'OMS emploie dans sa définition le terme « physiologique » plutôt que « fonction organique » (référence : C.01.001, *Règlement sur les aliments et drogues*).

Réaction indésirable grave à une drogue : Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue 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 (référence : C.01.001, *Règlement sur les aliments et drogues*).

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

Substance médicamenteuse : Ingrédient actif non encore formulée mais qui pourra l'être par la suite avec des excipients pour donner la forme posologique (référence : ICH Q1A).

Voie d'administration : Indique la partie du corps sur laquelle, au travers de laquelle ou dans laquelle le produit doit être introduit. (référence : Pharmeuropa, Standard Terms, janvier 2000.)

Annexe A Rédaction d'une monographie de produit pour un produit avec un Avis de conformité avec conditions

1 Introduction

Cette section a pour but d'aider le promoteur à élaborer une monographie de produit pour un produit approuvé en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C) et doit être utilisée conjointement avec la ligne directrice de base. Les produits avec un AC-C présentent certaines exigences particulières en matière de renseignements qui ne font pas partie de la ligne directrice visant la monographie de produit standard. Sauf en ce qui concerne les sections de la monographie de produit qui sont identifiées au sein de la présente section, la ligne directrice de base doit être utilisée au cours de la rédaction de la monographie d'un produit AC-C. La table des matières d'une monographie de produit avec AC-C indiquera les endroits où des renseignements supplémentaires sont requis, sous forme d'une nouvelle sous-section de la monographie ou dans une section existante, et les endroits où aucun renseignement n'est requis.

Un modèle électronique (en format Microsoft Word[®]) de monographie de produit AC-C, est fourni avec cette ligne directrice et doit être utilisé au moment de rédiger une monographie de produit. Reportez-vous à l'annexe F.

2 Table des matières

Pour vous aider à rédiger vos monographies de produit, un exemple de table des matières vous est offert ci-dessous. Cette table des matières met en évidence les sections qui sont particulièrement requises pour les produits avec AC-C, ainsi que les sections pour lesquelles les exigences en matière de renseignements peuvent différer de celles qui font partie d'une monographie de produit standard.

Exemple de table des matières pour la monographie de produit AC-C

† - nouvelle section propre à la monographie de produit AC-C

* - section faisant partie de la monographie standard, mais présentant des exigences différentes dans le cas de la monographie de produit AC-C

Page-couverture *
Renseignements généraux †
Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS SUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ *

Renseignements sommaires sur le produit
Indications et utilisation clinique *
Contre-indications
Mises en garde et précautions

Effets indésirables
Interactions médicamenteuses
Posologie et administration
Surdosage
Mode d'action et pharmacologie clinique
Entreposage et stabilité
Instructions particulières de manipulation
Formes posologiques, composition et conditionnement

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES *

Renseignements pharmaceutiques
Essais cliniques *
Pharmacologie détaillée
Microbiologie
Toxicologie
Références

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS *

Avertissement préliminaire
Au sujet du médicament
Mises en garde et précautions
Interactions
Bonne utilisation
Effets indésirables
Signalement des effets indésirables
Entreposage
Renseignements supplémentaires
Date

3 Page-couverture (renseignements supplémentaires requis)

Les renseignements suivants devraient faire l'objet d'un encadré sur la page-couverture, à la suite des renseignements sur le produit, pour tous les produits approuvés en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions :

« <Marque nominative>, indiqué pour :
- < >
bénéficie d'une autorisation de commercialisation 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 de plus amples renseignements pour <Marque nominative>, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php> »

[Pour les autorisations de mise en marché sans conditions]
« <Marque nominative>, indiqué pour :
- < >
bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions. »

4 Renseignements généraux (nouvelle section)

Les renseignements généraux liés à l'avis de conformité avec conditions (AC-C) devraient être incorporés à la monographie de produit. Le texte doit être immédiatement après la page-couverture dans un format similaire à celui qui est fourni à l'annexe F. La première section (Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?) devrait être répétée dans la Partie III : Renseignements pour les patients sur les médicaments, mais en langage clair.

Renseignements sous forme d'encadré :

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses utilisations indiquées

Renseignements sous forme de texte :

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

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

Les produits approuvés 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 de l'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.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de mise en marché dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole **AC-C** dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications et usage clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions à prendre;
- effets indésirables;
- Posologie et mode d'emploi; et
- Essais cliniques.

Signalisation des effets indésirables des médicaments et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie de produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

5 **Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé** (renseignements supplémentaires requis)

L'encadré comme suit devrait apparaître au début de la section :

« <Marque nominative>, indiqué pour :

- < >

bénéficie d'une autorisation de commercialisation 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 de plus amples renseignements pour <Marque nominative>, veuillez consulter le site web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions - médicaments:

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php> »

[Pour les autorisations de mise en marché sans conditions]

« <Marque nominative>, indiqué pour :

- < >

bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions. »

6 **Indications et utilisation clinique** (renseignements supplémentaires requis)

Le libellé de cette section doit préciser que l'indication pour laquelle une autorisation a été accordée prend appui sur des données prometteuses, voulant que le produit soit utile au traitement de <x>.

7 **Partie II : Renseignements scientifiques** (renseignements supplémentaires requis)

L'encadré comme suit devrait apparaître au début de la section :

« <Marque nominative>, indiqué pour :

- < >

bénéficie d'une autorisation de commercialisation 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 de plus amples renseignements pour <Marque nominative>, veuillez consulter le site web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions - médicaments:

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php> »

[Pour les autorisations de mise en marché sans conditions]

« <Marque nominative>, indiqué pour :

- < >

bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions. »

8 Essais cliniques (*exigences différentes en matière de renseignements*)

Les promoteurs rempliront le tableau qui résume les renseignements disponibles sur les essais cliniques, sur la foi desquels l'autorisation de mise en marché a été accordée. Les renseignements sur les études de confirmation ne doivent pas figurer dans cette section

9 Partie III : Renseignements pour les patients sur les médicaments (*renseignements supplémentaires requis*)

L'encadré comme suit devrait apparaître au début de la section :

« <Marque nominative> est utilisé dans/comme

- < >

Il a été approuvé *avec conditions*. 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. »

« <Marque nominative> est utilisé dans/comme :

- < >

Il a été approuvé *sans conditions*. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et peut être acheté et vendu au Canada. »

Le texte suivant doit aussi être inclus :

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

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est une forme d'autorisation de vente 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.

10 Présentation (*renseignements supplémentaires requis*)

Chacune des sections de la monographie de produit pour lesquelles la présence d'un AC-C nécessite une attention particulière devrait être identifiée à l'aide du symbole **AC-C** dans la marge gauche, près du numéro de la sous-section affectée.

Annexe B Rédaction d'une monographie de produit pour un produit de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D)

1 Introduction

Cette section a pour but d'aider le promoteur à élaborer une monographie de produit pour un produit de mise en marché subséquent et doit être utilisée conjointement avec la ligne directrice de base. Les produits de mise en marché subséquent présentent certaines exigences particulières en matière de renseignements qui ne font pas partie des lignes directrices visant les monographies de produit standard. Sauf en ce qui concerne les sections de la monographie de produit qui sont identifiées dans la présente section, la ligne directrice de base doit être utilisée lors de la rédaction de la monographie d'un produit de mise en marché subséquent. La table des matières d'une monographie d'un produit de mise en marché subséquent indiquera les endroits où des renseignements supplémentaires sont requis, sous forme d'une nouvelle sous-section de la monographie ou dans une section existante, et les endroits où aucun renseignement n'est requis.

Un modèle électronique (en format Microsoft Word[®]) de monographie pour un produit de mise en marché subséquent fait partie de la présente ligne directrice et doit être utilisé au moment de rédiger une monographie de produit. Reportez-vous à l'annexe G.

2 Table des matières

Pour vous aider à rédiger vos monographies de produit, un exemple de table des matières vous est offert ci-dessous. Cette table des matières met en évidence les sections qui sont particulièrement requises pour les produits de mise en marché subséquent, ainsi que les sections pour lesquelles les exigences en matière de renseignements peuvent différer de celles qui font partie d'une monographie de produit standard.

Exemple de table des matières
pour la monographie d'un produit de mise en marché subséquent
(à l'exception des produits visés aux annexes C et D)

† - nouvelle section pour une monographie d'un produit de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D)

* - section faisant partie de la monographie standard, mais présentant des exigences différentes dans le cas de la monographie d'un produit de mise en marché subséquent

Page titre
Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS SUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ *
Renseignements sommaires sur le produit
Indications et utilisation clinique *
Contre-indications

Mises en garde et précautions
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses
Posologie et administration
Surdosage
Mode d'action et pharmacologie clinique
Entreposage et stabilité
Instructions particulières de manipulation
Formes posologiques, composition et conditionnement

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES *

Renseignements pharmaceutiques
Essais cliniques *
Pharmacologie détaillée
Microbiologie
Toxicologie
Références

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Avertissement préliminaire
Au sujet du médicament
Mises en garde et précautions
Interactions
Bonne utilisation
Effets indésirables
Signalement des effets indésirables
Entreposage
Renseignements supplémentaires
Date

PARTIE I RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

3 Contre-indications (*renseignements supplémentaires requis*)

Bien qu'il soit possible que la monographie d'un produit de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D) ne décrive pas toutes les formes posologiques disponibles du médicament particulier, cette section doit être exhaustive afin de refléter tous les renseignements connus au sujet de l'ingrédient actif en vue d'en assurer l'innocuité.

4 Mises en garde et précautions (*renseignements supplémentaires requis*)

Bien qu'il soit possible que la monographie d'un produit de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D) ne décrive pas toutes les formes posologiques disponibles du médicament particulier, cette section doit être exhaustive afin de refléter tous les renseignements connus au sujet de l'ingrédient actif en vue d'en assurer l'innocuité.

5 Effets indésirables (*renseignements supplémentaires requis*)

Bien qu'il soit possible que la monographie d'un produit de mise en marché subséquent (à l'exception des produits visés aux annexes C et D) ne décrive pas toutes les formes posologiques disponibles du médicament particulier, cette section doit être exhaustive afin de refléter tous les renseignements connus au sujet de l'ingrédient actif en vue d'en assurer l'innocuité.

PARTIE II RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

6 Essais cliniques (*renseignements différents*)

Le tableau sur la biodisponibilité comparative devrait être précédé d'un exposé de faits soulignant le plan de l'étude (c'est-à-dire dose simple ou multiples, à jeun ou a mangé, transversale ou parallèle, dose ou nombre d'unités de dosage, nombre d'hommes ou de femmes en santé volontaires ou patients). L'exposé de faits doit indiquer les médicaments mis à l'essai et les produits de référence canadien.

Présentation : Tableau et exposé de faits (reportez-vous au modèle)

Annexe C Rédaction d'une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe C

1 Introduction

Cette section a pour but d'aider le promoteur à élaborer une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe C et doit être utilisée conjointement avec la ligne directrice de base. Les produits visés à l'annexe C présentent certaines exigences particulières en matière de renseignements qui ne font pas partie de la ligne directrice visant la monographie de produit standard. Sauf en ce qui concerne les sections de la monographie de produit qui sont identifiées au sein de la présente section, la ligne directrice de base doit être utilisée lors de la rédaction de la monographie d'un produit visé à l'annexe C. La table des matières d'une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe C indiquera les endroits où des renseignements supplémentaires sont requis, sous forme d'une nouvelle sous-section de la monographie ou dans une section existante, et les endroits où aucun renseignement n'est requis.

Un modèle électronique (en format Microsoft Word[®]) de monographie pour un produit visé à l'annexe C est fourni avec cette ligne directrice et doit être utilisé au moment de rédiger une monographie de produit. Reportez-vous à l'annexe H.

2 Présentation

Dans toutes les sections et les sous-sections, le cas échéant, les unités de radioactivité doivent être exprimées selon le Système international (SI) d'unités (soit en becquerels) et selon l'ancien système d'unités de rayonnement (soit en curies) de façon à en faciliter la consultation pour les membres de la communauté de médecine nucléaire du Canada.

3 Table des matières

Pour vous aider à rédiger vos monographies de produit, un exemple de table des matières vous est offert ci-dessous. Cette table des matières met en évidence les sections qui sont particulièrement requises pour les produits visés à l'annexe C, ainsi que les sections pour lesquelles les exigences en matière de renseignements peuvent différer de celles qui font partie d'une monographie de produit standard.

Exemple de table des matières
pour la monographie d'un produit visé à l'annexe C

† - nouvelle section propre aux monographies d'un produit visé à l'annexe C

* - section faisant partie de la monographie standard, mais présentant des exigences différentes dans le cas de la monographie d'un produit visé à l'annexe C

Page-titre

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Renseignements sommaires sur le produit

Description †

Caractéristiques physiques †

Irradiation externe †

Indications et utilisation clinique

Contre-indications

Mises en garde et précautions

Encadré « Mises en garde et précautions importantes » *

Généralités *

Carcinogénèse et mutagénèse

Cardiovasculaire

Contamination †

Dépendance/Tolérance

Oreille/nez/gorge

Endocrinien et métabolisme

Gastro-intestinal

Génito-urinaire

Hématologique

Hépatique/biliaire/pancréatique

Immunitaire

Neurologique

Ophthalmologique

Considérations péri-opératoires

Psychiatrique

Rénal

Respiratoire

Sensibilité/résistance

Fonction sexuelle/reproduction

Peau

- Populations particulières
 - Femmes enceintes *
 - Femmes qui allaitent *
 - Pédiatrie
 - Gériatrie
- Surveillance et essais de laboratoire
- Effets indésirables
- Interactions médicamenteuses
- Posologie et administration
 - Considérations posologiques
 - Posologie †
 - Administration †
 - Acquisition de l'image et interprétation †
 - Consignes pour la préparation et l'utilisation †
 - Directives pour le contrôle de la qualité †
- Surdosage
- Mode d'action et pharmacologie clinique
- Dosimétrie des rayonnements †
- Entreposage et stabilité *
- Instructions particulières de manipulation
- Formes posologiques, composition et conditionnement

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

- Renseignements pharmaceutiques
 - Substance pharmaceutique
 - Caractéristiques du produit †
- Essais cliniques *
- Pharmacologie détaillée
- Microbiologie
- Toxicologie *
- Références

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS *

- Introduction
- Langage
- Guide de style
- Lisibilité et facilité d'utilisation
- Utilisation du modèle
 - Généralités
 - Avertissement préliminaire

Au sujet du médicament

Mises en garde et précautions
Interactions
Bonne utilisation
Effets indésirables
Signalement des effets indésirables
Renseignements supplémentaires
Date

PARTIE I RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**4 Description** (*nouvelle section*)

Cette section doit comprendre une brève description des caractéristiques physiques et de l'irradiation externe du radio-isotope déjà présent dans le produit final ou devant être utilisé dans le processus de reconstitution. Dans le cas des générateurs, l'élément mère radioactif et l'élément de filiation doivent tous deux faire l'objet d'une description. D'autres renseignements plus détaillés (p. ex., pH, dimension particulière) doivent être inclus dans la section « Renseignements pharmaceutiques ».

4.1 Caractéristiques physiques

Cette sous-section doit comprendre la période physique, les principales données sur l'émission de radiation et les données sur la désintégration 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.

4.2 Irradiation externe

Cette sous-section doit comprendre la constante spécifique du rayon gamma en ce qui concerne le radio-isotope, ainsi que l'atténuation de la radiation par un écran de plomb (sous forme de tableau). Dans le cas des générateurs, les données sur la désintégration physique doivent être fournies tant pour l'élément mère radioactif que pour l'élément de filiation.

5 Mises en garde et précautions (*renseignements supplémentaires requis*)**5.1 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »**

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.

5.2 Généralités

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 ». 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 l'accès à des installations adéquates de diagnostic et de traitement sont rapidement utilisable.

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 et/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 devraient 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 , etc.), 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.

5.3 Contamination (nouvelle section)

Cette section doit comprendre des renseignements pratiques destinés au patient et visant à réduire au minimum la contamination potentielle à la suite de l'administration du produit. Ces renseignements doivent également apparaître à la Partie III - Renseignements pour les patients sur les médicaments. Les renseignements suivants doivent être offerts au patient, le cas échéant :

Les mesures suivantes doivent être appliquées jusqu'à 12 heures après l'administration du produit radiopharmaceutique : Le patient doit utiliser les toilettes plutôt que les urinoirs. 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.

5.4 Femmes enceintes (renseignements supplémentaires requis)

L'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit être inclus pour tous les produits radiopharmaceutiques :

Chez la femme en âge de procréer, il est préférable de faire passer la scintigraphie dans les 10 jours après le début des menstruations, surtout quand cet examen peut être différé.

En l'absence d'études sur la reproduction chez l'animal et d'études bien contrôlées sur les risques pour le fœtus chez l'homme, des précautions appropriées doivent être incluses dans cette section, pourvu que les expériences de recherche et post-commercialisation n'aient pu prouver la présence de risques pour le fœtus. Par exemple, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable peut être utilisé :

Comme l'on n'a pas encore effectué d'études adéquates sur la reproduction chez l'animal afin de déterminer si le médicament affectait la fertilité tant du mâle que de la femelle, ou s'il provoquait des effets tératogènes ou d'autres effets indésirables au niveau du fœtus, on ne doit pas l'administrer aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

5.5 Femmes qui allaitent (*renseignements supplémentaires requis*)

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.

6 Posologie et administration (*nouvelles sous-sections et exigences différentes en matière de renseignements*)

Les sous-sections suivantes de la monographie de produit standard ne sont pas requises pour les produits radiopharmaceutiques :

Posologie recommandée
Dose oubliée

6.1 Posologie (*nouvelle sous-section*)

Cette section remplace le premier paragraphe sous « Posologie recommandée » dans le document de base. Tous les autres paragraphes sont applicables aux produits radiopharmaceutiques. Cette section doit fournir des renseignements détaillés au sujet de la posologie recommandée (quantité de radioactivité à administrer) y compris la gamme posologique, la posologie optimale ou habituelle, la dose maximale et tout autre renseignement pertinent pouvant offrir des directives appropriées en ce qui concerne l'utilisation des produits radiopharmaceutiques. Le cas échéant, des posologies doivent être fournies pour chacune des indications. Une attention particulière doit toujours être accordée à l'adaptation de la posologie en ce qui concerne les enfants, les patients atteints de certains états pathologiques et d'autres groupes spéciaux.

Des consignes particulières doivent être incluses au sujet de l'utilisation clinique (p. ex., la préparation du patient, le délai de balayage ou de scintigraphie à la suite de l'injection), particulièrement lorsque des produits pharmaceutiques ou des techniques auxiliaires sont requis, afin d'obtenir les meilleurs résultats diagnostiques ou thérapeutiques.

Une attention particulière doit toujours être accordée à l'adaptation appropriée de la posologie et à d'autres recommandations sur la gestion du traitement chez des populations spéciales (p. ex., les enfants, les aînés, les patients atteints de maladies concomitantes et d'autres groupes spéciaux). Lorsqu'un descripteur d'âge est utilisé (p. ex., enfants), le groupe d'âge devrait être indiqué.

6.2 Administration (*renseignements supplémentaires requis*)

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 également être inclus. La radioactivité de tous les produits radiopharmaceutiques et de toutes les doses destinés aux patients devrait 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 radio-isotopes 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.

6.3 Acquisition de l'image et interprétation (*nouvelle section*)

Cette section doit 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.

6.4 Consignes pour la préparation et l'utilisation (*nouvelle section*)

Cette section doit contenir des consignes détaillées sur la préparation des produits radiopharmaceutiques à partir des trousse, ainsi que des consignes au sujet du processus d'élution à partir des générateurs. Les énoncés suivants ou des énoncés semblables doivent 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.

Faites appel à une technique aseptique et portez des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation.

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

6.5 Directives pour le contrôle de la qualité (*nouvelle section*)

Cette section doit contenir les renseignements requis pour le contrôle de la qualité du produit radiopharmaceutique. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable devrait être inclus :

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 dans cette section. Les méthodologies suggérées doivent être mentionnées en vue d'assurer la fiabilité des résultats du contrôle de la qualité.

7 Dosimétrie des rayonnements (*nouvelle section*)

Cette section doit contenir 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 devrait être déterminée 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 et/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 et/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 (reportez-vous au modèle)

8 Entreposage et stabilité (*renseignements supplémentaires requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, les renseignements suivants sont propres aux produits radiopharmaceutiques. Dans le cas des trousse, 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 devrait 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.

9 Instructions particulières de manipulation (*renseignements supplémentaires requis*)

S'ajoutant à l'information que contient le document de base, les renseignements suivants sont propres aux produits radiopharmaceutiques. L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

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.

Des renseignements au sujet de la gestion des déversements ou de la contamination doivent être inclus ici.

PARTIE II RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**10 Caractéristiques du produit** (*nouvelle section*)

Cette section doit fournir des renseignements détaillés au sujet des caractéristiques du produit qui complètent ceux mentionnés sous « Description » ou qui offrent une description plus approfondie des caractéristiques qui ont déjà été brièvement mentionnées sous « Description ».

11 Essais cliniques (*renseignements supplémentaires requis*)

S'ajoutant à l'information que contient le document de base, les renseignements suivants sont propres aux produits radiopharmaceutiques. Les différences sont indiquées ci-dessous :

- Ils peuvent être répartis en essais diagnostiques ou thérapeutiques;
- Les tableaux doivent comprendre, entre autres, l'emplacement de l'imagerie, la position du patient, le nombre d'images, l'intervalle entre les images, le nombre d'images par vue, les caractéristiques du balayage;
- Les détails propres au matériel utilisé au cours de l'essai doivent être indiqués;
- Les caractéristiques du rendement positif et négatif;
- Les autres caractéristiques propres au patient et à l'essai.

12 Toxicologie (renseignements supplémentaires requis)

S'ajoutant à l'information que contient le document de base, 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 mutagène ou de déterminer si <nom du produit> affecte 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.

13 PARTIE III RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Cette section remplace la section 5 du document principal. Tous les renseignements concernant l'élaboration d'une section sur les renseignements pour les patients sur les médicaments pour un médicament radiopharmaceutique sont fournis ci-dessous

13.1 Introduction

La section Renseignements pour les patients sur les médicaments 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 Partie III devrait être intégrée à la monographie de produit pour tous les médicaments qui doivent se conformer à la présente 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)*, Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction, novembre 2006], la Partie III doit également en faire mention.

Lorsque les renseignements sont très différents en ce qui concerne les indications (p. ex., un diagnostic par opposition à un traitement ou 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 pour les patients sur les médicaments ».

13.2 Langage

Sachant que les présents renseignements visent différents publics, pour des raisons d'uniformité, la section Renseignements pour les patients sur les médicaments devrait 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 administrés dans des conditions spéciales, comme les produits radiopharmaceutiques), le niveau de langue peut être adapté.

Au Canada, les capacités de lecture de textes médicaux varient grandement selon la région et la population. Pour cette raison, le niveau de langue doit convenir aux personnes ayant de faibles capacités de lecture. 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 pour les patients sur les médicaments reprend bien le sens de la version originale approuvée.

Pour la rédaction de la section Renseignements pour les patients sur les médicaments, 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*⁶. La ligne directrice du présent document indique 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 comprend un précis de terminologie en style clair et simple. Il serait également avantageux pour les promoteurs de vérifier les renseignements pour les patients sur les médicaments auprès d'utilisateurs.

⁶ Association canadienne de santé publique, 2002.

13.3 Guide de style

Les présentes recommandations relatives au guide de style s'appliquent à la Partie III 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 pour les patients sur les médicaments 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) Monographie de produit, Partie III - 2.5 cm (1") supérieure, inférieure et latérales.
 - (b) Dépliant d'information pour les patients sur les médicaments - 0,75 cm (0,3") supérieure, inférieure et latérales.
- Police :
 - (a) Monographie de produit, Partie III - Times New Roman, 12 points;
 - (b) Dépliant d'information pour les patients sur les médicaments - 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 pour les patients sur les médicaments, tels qu'ils apparaissent dans le dépliant, sont clairs et faciles à lire.
- Une personne avec une vision normale ou ceux avec des verres correcteurs qui rétablissent la vision normale, devraient pouvoir lire les renseignements sans effort. La couleur, le contraste, la position et l'espacement des renseignements doivent être pris en considération pour la conformité 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., LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT, RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS et MARQUE NOMINATIVE au début de la section Renseignement pour les patients sur les médicaments).
- Les renseignements doivent être aussi brefs que le permettent les exigences de la Ligne directrice.

13.4 Lisibilité et facilité d'utilisation

Pour assurer la compréhension de la section « Renseignements pour les patients sur les médicaments » :

- Il faut viser un niveau de lecture de la 6^e année au secondaire 2. 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 pour les patients sur les médicaments » 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 voie 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.

13.5 Utilisation du modèle

13.5.1 Généralités

Un modèle de la section « Renseignements pour les patients sur les médicaments » se trouve à l'annexe H (parmi les modèles de monographie de produit).

L'en-tête « LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT » devrait être en majuscules et placé sur la première page de la monographie.

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 et entre crochets juste au-dessous. Si le médicament n'a pas de nom propre, il faut utiliser le nom courant 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 devrait être inscrite à la ligne qui précède la marque nominative. Si une épellation phonétique du nom propre est incluse, elle devrait être inscrite à la ligne qui suit le nom propre/courant.

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 apparaître dans la section correspondante de la Partie III.

13.5.2 Avertissement préliminaire

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

Veillez lire attentivement avant de commencer à prendre <marque nominative> et chaque fois que vous renouvelez ce médicament. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur <marque nominative>.

13.5.3 Au sujet du médicament

En-tête : « Pourquoi <marque nominative> est-il utilisé? »

Fournir une liste à puces des indications à partir de la Partie I. Si le produit doit être utilisé en plus d'autres mesures (p. ex. : diagnostic, traitement et thérapie), il faut le mentionner.

En-tête : « Comment <marque nominative> fonctionne-t-il? »

À partir de la section « Mode d'action et pharmacologie clinique » de la Partie I et de la section « Essais cliniques » de la Partie II, fournir une ou deux phrases expliquant en langage clair le mode d'action du médicament et son fonctionnement prévu pour ce cas particulier. Par exemple, pour un diagnostic radiopharmaceutique, cela pourrait inclure l'indication des délais de scintigraphie approximatifs, les raisons pour lesquelles plusieurs séances de scintigraphie pourraient être nécessaires, etc. Pour un produit radiopharmaceutique thérapeutique, il peut être utile d'indiquer le comportement biologique du médicament, peut-être une affinité avec les tissus squelettiques, avec les résultats souhaités (comme la diminution 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.

En-tête : « Quels sont les ingrédients de <marque nominative> »?

Nom propre; indiquer clairement le radio-isotope qui est une composante du médicament.

Établir la liste des ingrédients non médicinaux en utilisant la nomenclature propre, commune ou internationale et la placer en ordre. La liste des ingrédients non médicinaux devrait être séparée clairement des radio-isotopes et comporter un en-tête comme « ingrédients non médicinaux ».

En-tête : « Ne pas utiliser <marque nominative> si : »

Pour chaque situation décrite à la section Contre-indications de la Partie I, joindre une liste à puces décrivant la situation correspondante, en langage clair, le cas échéant.

13.5.4 Mises en garde et précautions

Cette section doit comprendre les questions et les précautions importantes associées à l'utilisation du médicament. Le cas échéant, en utilisant un minimum de mots, expliquer l'importance d'une mise en garde ou précaution.

Encadré Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'il y a un encadré Mises en garde et précautions importantes, il devrait être placé après l'avertissement préliminaire. La Partie III doit contenir un encadré correspondant seulement si un encadré Mises en garde et précautions importantes se trouve à la Partie I. Les renseignements contenus dans l'encadré devraient comprendre l'en-tête « **Mises en garde et précautions importantes** » et indiquer brièvement, à l'aide d'une liste à puces, les préoccupations graves ou importantes liées à l'utilisation de ce médicament. L'encadré devrait contenir une version en langage clair des mêmes renseignements que ceux fournis dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » de la Partie I. L'adaptation de ces renseignements, le cas échéant, sera déterminée en consultation avec le promoteur et Santé Canada. Il est possible de joindre des renvois vers le contenu d'autres sections de la Partie III.

Une déclaration générale concernant la nature spécialisée des produits radiopharmaceutiques (p. ex. : personnes autorisées, personnel désigné, réglementation et autorisation par des organisations officielles) devrait également être incluse.

En-tête : « 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 Partie I

En-tête : « Autres mises en garde »

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 en-têtes.

13.5.5 Interactions

En-tête : « Mentionnez à votre professionnel de la santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative. »

En-tête : « Les éléments suivants peuvent interagir avec <marque nominative> : »

Fournir une liste à puces.

Cette section vise à vérifier que les patients connaissent les médicaments, aliments (p. ex. : agrumes, produits laitiers), boissons (p. ex. : alcool) ou produits de santé naturels qui peuvent interagir avec ce médicament. Les interactions graves ou importantes devraient être mentionnées sous forme de liste à puces (p. ex. : les interactions médicamenteuses qui apparaissent dans l'encadré « Interactions médicamenteuses graves » dans la Partie I). Si aucune interaction pertinente n'est connue, ajouter un énoncé pour le préciser.

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, si aucune interaction possible n'a été documentée, il est possible de l'indiquer par « Aucune interaction connue avec ce médicament n'a été documentée » ou un énoncé semblable.

13.5.6 Bonne utilisation

En-tête : « Comment dois-je prendre <marque nominative>? »

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

L'utilisateur ne s'administre pas <marque nominative> lui-même. Ce produit devrait être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de substances radiopharmaceutiques.

13.5.7 Effets indésirables

En-tête : « Quels sont les effets indésirables possibles de <marque nominative>? »

Cette section doit comprendre un bref résumé des effets indésirables spontanément résolutifs et de ceux qui sont graves ainsi que des mesures que doivent prendre les patients qui les présentent. Les renseignements à fournir 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 après l'administration de <marque nominative>. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, contactez votre professionnel de la santé. Consultez également la section Mises en garde et précautions.

Texte

Les effets indésirables spontanément résolutifs doivent être décrits sous forme d'exposé de faits. Les effets indésirables spontanément résolutifs 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 par les consommateurs 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, etc.). Un énoncé sur les risques de dépendance doit apparaître ici, le cas échéant.

Tableau

Les effets indésirables graves doivent faire partie du tableau. Ils n'ont pas besoin d'être repris dans le texte puisque la répétition n'est habituellement pas souhaitable à la Partie III. 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 indésirables que doit comprendre le tableau. Les patients comprennent le sens de l'expression «effets secondaires graves», et cette terminologie n'est pas conforme à des lignes directrices internationales ni à des définitions normalisées de « évènements 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 en bas de page au tableau sur les effets secondaires graves.

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

Si vous ressentez une sensation ou un symptôme dérangerant qui ne fait pas partie de la liste ou qui devient assez important pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Si le produit ne comporte aucun effet indésirable grave ou important, il faut indiquer à Santé Canada la raison de l'omission du tableau.

13.5.8 Signalement des effets indésirables

Un encadré sur le signalement des effets indésirables du médicament devrait être inclus. Voir le modèle pour le libellé et le format.

13.5.9 Renseignements supplémentaires

En-tête: « Pour en savoir davantage au sujet de <Marque nominative> »:

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

- *Communiquez avec votre professionnel de la santé*
- *Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), ainsi que le site Web du fabricant au : <www.siteweb.document>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant le fabricant 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 à la Partie III de la monographie de produit ne reflète pas nécessairement la révision la plus récente de ces renseignements. 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 pour les patients sur les médicaments. Les références et les sites Web qui contiennent des renseignements autres que ceux qui ont été autorisés par Santé Canada (soit des renseignements approuvés sur le médicament) ne sont pas acceptés.

13.5.10 Date

Chaque fois que des modifications sont apportées à la monographie de produit la date de la révision doit être indiquée dans la Partie III au « Dernière révision ». Même si des modifications sont apportées uniquement à la Partie III de la monographie de produit, la date de révision de la page couverture doit être mise-à-jour.

Annexe D Rédaction d'une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe D

1 Introduction

Cette section a pour but d'aider le promoteur à élaborer une monographie de produit pour un produit visé à l'annexe D et doit être utilisée conjointement avec la ligne directrice de base. Les produits visés à l'annexe D présentent certaines exigences particulières en matière de renseignements qui ne font pas partie de la ligne directrice visant la monographie de produit standard. Sauf en ce qui concerne les sections de la monographie de produit qui sont identifiées dans la présente section, la ligne directrice de base doit être utilisée au cours de la rédaction de la monographie d'un produit visé à l'annexe D. La table des matières d'une monographie de produit d'un produit visé à l'annexe D indiquera les endroits où des renseignements supplémentaires sont requis, sous forme d'une nouvelle sous-section de la monographie ou dans une section existante, et les endroits où aucun renseignement n'est requis.

Un modèle électronique (en format Microsoft Word®) de monographie pour un produit visé à l'annexe D est fourni avec cette ligne directrice et doit être utilisé au moment de rédiger une monographie de produit. Reportez-vous à l'annexe I.

2 Table des matières

Pour vous aider à rédiger vos monographies de produit, un exemple de table des matières vous est offert ci-dessous. Cette table des matières met en évidence les sections qui sont particulièrement requises pour les produits visés à l'annexe D, ainsi que les sections pour lesquelles les exigences en matière de renseignements peuvent différer de celles qui font partie d'une monographie de produit standard.

Exemple de table des matières pour la monographie d'un produit visé à l'annexe D

† - nouvelle section propre aux monographies d'un produit visé à l'annexe D

* - section faisant partie de la monographie standard, mais présentant des exigences différentes dans le cas de la monographie d'un produit visé à l'annexe D

Page-titre

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Renseignements sommaires sur le produit

Description †

Indications et utilisation clinique*

Contre-indications

Mises en garde et précautions

Encadré « Mises en garde et précautions importantes » *

- Généralités *
- Carcinogénèse et mutagénèse
- Cardiovasculaire
- Dépendance/Tolérance
- Endocrinien et métabolisme
- Oreille/nez/gorge
- Gastro-intestinal
- Génito-urinaire
- Hématologique
- Hépatique/biliaire/pancréatique
- Immunitaire
- Réactions cutanées locales aux points de vaccination †
- Neurologique
- Considérations péri-opératoires
- Psychiatrique
- Rénal
- Respiratoire
- Sensibilité/résistance
- Fonction sexuelle/reproduction
- Peau
- Populations particulières
- Surveillance et essais de laboratoire
- Effets indésirables *
- Interactions médicamenteuses
- Posologie et administration
 - Considérations posologiques
 - Posologie recommandée *
 - Dose oubliée
 - Administration
- Surdosage
- Mode d'action et pharmacologie clinique
 - Pharmacocinétique
 - Populations et états pathologiques particuliers
 - Durée de l'effet †
- Entreposage et stabilité
- Instructions particulières de manipulation
- Formes posologiques, composition et conditionnement

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

- Renseignements pharmaceutique
 - Substance pharmaceutique *
 - Caractéristiques du produit †
 - Inactivation des virus †
- Essais cliniques *
- Pharmacologie détaillée *

Microbiologie
Toxicologie *
Références

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Avertissement préliminaire
Au sujet du médicament
Mises en garde et précautions
Interactions
Bonne utilisation
Effets indésirables
Signalement des effets indésirables
Entreposage
Renseignements supplémentaires
Date

PARTIE I RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

3 Description (nouvelle section)

Cette section doit contenir une description générale de certaines des composantes de la méthode de fabrication et des renseignements détaillés sur la source biologique qui apparaît sous « Caractéristiques du produit ».

Pour les produits sanguins, le cas échéant, la description doit comprendre l'énoncé suivant (ou un énoncé semblable :

Ce produit est préparé à partir de grandes quantités de plasma humain qui peuvent contenir les agents étiologiques de l'hépatite et d'autres maladies virales.

Un renvoi à la section « Mises en garde » doit être fourni.

4 Indications et utilisation clinique (renseignements supplémentaires requis)

Les renseignements sur les maladies ciblées par les indications dépassent la portée de cette section de la monographie de produit. Toutefois, il est reconnu que dans le cas des vaccins, une brève description de la maladie peut s'avérer utile. Le cas échéant, cette description doit être conforme au Guide canadien d'immunisation (reportez-vous à <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php>).

5 Mises en garde et précautions

5.1 Encadré « Mises en garde et précautions importantes » (*renseignements supplémentaires requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base dans le cas des produits biologiques dont l'ingrédient actif est tiré du plasma, une indication au sujet des risques inhérents doit être mise en valeur dans l'encadré « Mises en garde et précautions » et faire l'objet d'un renvoi à des renseignements plus détaillés sous le sous-titre « Généralités ». L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus :

Le médecin doit discuter des risques et des avantages de ce produit avec le patient avant de le lui prescrire ou de le lui administrer (reportez-vous à « Mises en garde - Généralités »).

5.2 Sous-titres particuliers (*renseignements supplémentaires requis*)

Généralités : S'ajoutant à ce que contient le document de base dans le cas des produits tirés du plasma, les risques inhérents du 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.

Réactions cutanées locales aux points de vaccination : Des renseignements sur les réactions cutanées locales aux points de vaccination doivent être fournis ici.

6 Durée de l'effet (*nouvelle section*)

Cette 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 « Posologie ». Des renseignements plus détaillés sur la durée du statut immunitaire doivent être fournis sous « Pharmacologie détaillée ».

7 Effets indésirables du médicament (*renseignements supplémentaires requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, 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.

8 Posologie et administration

8.1 Posologie recommandée (*renseignements supplémentaires requis*)

Dans le cas des vaccins, cette section doit comprendre des renseignements sur les doses des injections de rappel. La fréquence de ces dernières et l'intervalle entre chacune d'elles doivent faire l'objet d'une description.

PARTIE II RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

9 Renseignements pharmaceutiques

9.1 Substance pharmaceutique (*renseignements supplémentaires requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, cette section doit comprendre des renseignements sur la norme pharmaceutique. Dans le cas des produits exprimés en unités internationales, la norme de référence doit être indiquée dans la mesure du possible (p. ex., norme internationale de l'OMS).

9.2 Caractéristiques du produit (*nouvelle section*)

Cette section doit fournir des renseignements sur la méthode de fabrication qui décrivent en détail la façon dont le produit est préparé. 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.

9.3 Inactivation des virus (*nouvelle section*)

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.

10 Essais cliniques (*renseignements supplémentaires requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, les renseignements de cette section doivent comprendre, particulièrement dans le cas des vaccins, des renseignements sur l'efficacité par catégorie de personnes, en vue de tenir compte des différences d'immunogénicité (p. ex., selon les divers groupes d'âge).

11 Pharmacologie détaillée (*renseignements supplémentaires requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base dans le cas des vaccins, les renseignements de cette section doivent comprendre des données sur la durée du statut immunitaire.

12 Toxicologie (*renseignements supplémentaires requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, les renseignements de cette section doivent confirmer l'existence d'études à long terme visant à évaluer l'immunogénicité.

PARTIE III RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

13 Signalement des effets indésirables (*renseignements supplémentaires requis*)

S'ajoutant à ce que contient le document de base, les renseignements de cette section doivent comprendre, le cas échéant, un encadré sur le signalement des événements associés au vaccin.