



Health
Canada

Santé
Canada

*Your health and
safety... our priority.*

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

Ligne directrice

à l'intention de l'industrie

Préparation des présentations abrégées de drogues nouvelles vétérinaires – Médicaments

Publiée sous l'autorité
du Ministre de la Santé

Date d'approbation: 2009/12/16
Date d'entrée en vigueur: 2010/04/01

Direction des médicaments vétérinaires
Direction générale des produits de santé et des
aliments

Canada 

<p>Notre mission est d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) est d'adopter une approche intégrée de 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 Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et ▪ en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et 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>
--	--

© Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada 2009

Également disponible en anglais sous le titre :

Draft Guidance for Industry – Preparation of Abbreviated Veterinary New Drug Submissions

Avant Propos

Les documents d'orientation et les lignes directrices ont pour but de guider l'industrie et les professionnels de la santé et de la salubrité des aliments sur la **façon** de se conformer aux politiques, et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Ils servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité, et permettent ainsi d'appliquer les mandats de Santé Canada d'une manière équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs sans force de loi, qui permettent une certaine souplesse d'approche. D'autres approches aux principes et pratiques énoncés dans le présent document **pourraient** s'avérer acceptables, si elles s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Cependant, ces autres approches devraient être préalablement examinées en consultation avec les agents du programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règles applicables.

Comme corollaire à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements supplémentaires ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le Ministre puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité, les résidus dans les tissus (s'il y a lieu) et la qualité d'un médicament vétérinaire. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

La présente ligne directrice doit être utilisée conjointement avec les sections pertinentes des autres lignes directrices et des règlements applicables.

Date	Description
12 Juin 2009	<i>Ébauche de ligne directrice à l'intention de l'industrie – Préparation des présentations abrégées de drogues nouvelles vétérinaires – Médicaments génériques (publiée aux fins de commentaires de l'industrie).</i>
7 Décembre 2009	Dernières révisions effectuées sur la <i>Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Préparation des présentations abrégées de drogues nouvelles vétérinaires – Médicaments génériques.</i>
16 Décembre 2009	Date d'approbation de la ligne directrice.

Table des Matières

1.	But	1
2.	Portée et champ d'application	1
3.	Structure et contenu	2
4.	Clarifications	2
5.	Partie I, Exigences relatives au contrôle de la qualité et à la fabrication	4
5.1	Présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN)	4
5.2	Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) et Modification à déclaration obligatoire (MDO).....	4
5.3	Substance pharmaceutique.....	4
5.3.1	<i>Renseignements généraux</i>	5
5.3.1.1	Équivalence pharmaceutique	5
5.3.1.2	Nomenclature.....	7
5.3.1.3	Structure chimique.....	7
5.3.1.4	Propriétés physicochimiques	7
5.3.2	<i>Fabrication</i>	9
5.3.2.1	Fabricants.....	9
5.3.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé	9
5.3.2.3	Contrôle des matières.....	10
5.3.2.4	Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires isolés	11
5.3.2.5	Validation et évaluation du procédé.....	11
5.3.3	<i>Détermination et confirmation de la structure</i>	11
5.3.4	<i>Impuretés</i>	11
5.3.5	<i>Contrôle de la substance pharmaceutique</i>	13
5.3.5.1	Spécifications.....	13
5.3.5.2	Procédures analytiques.....	13
5.3.5.3	Validation des procédures analytiques.....	14
5.3.5.4	Analyses de lots	15
5.3.5.5	Justification des spécifications.....	15
5.3.6	<i>Standards (normes) de référence</i>	15
5.3.7	<i>Emballage</i>	16
5.3.7.1	Description et spécifications	16
5.3.8	<i>Stabilité</i>	16
5.3.8.1	Études de dégradation forcée (stress).....	16
5.3.8.2	Études accélérées et à long terme	16
5.3.8.3	Conditions d'entreposage proposées et périodes de contre-essai.....	17
5.4	Produit pharmaceutique	17
5.4.1	<i>Description du produit pharmaceutique</i>	17
5.4.2	<i>Développement pharmaceutique</i>	18
5.4.2.1	Formulation et développement du procédé	18
5.4.2.2	Caractéristiques physicochimiques de la substance pharmaceutique	18
5.4.2.3	Compatibilité.....	18
5.4.2.4	Caractéristiques physicochimiques du produit pharmaceutique liées au comportement.....	19
5.4.2.5	Caractéristiques microbiologiques	19
5.4.2.6	Système contenant-fermeture	19
5.4.3	<i>Fabrication</i>	19
5.4.3.1	Fabricants	19
5.4.3.2	Formule	20
5.4.3.3	Procédé de fabrication	21
5.4.3.4	Validation des procédés.....	23

	5.4.3.5	Contrôle des excipients	24
5.4.4		<i>Contrôle du produit pharmaceutique</i>	25
	5.4.4.1	Spécifications	25
	5.4.4.2	Procédures analytiques	26
	5.4.4.3	Validation des procédures analytiques	27
	5.4.4.4	Analyse de lots	27
	5.4.4.5	Justification des spécifications	27
5.4.5		<i>Emballage</i>	28
	5.4.5.1	Description et spécifications	28
5.4.6		<i>Stabilité</i>	28
	5.4.6.1	Études accélérées et à long terme	28
	5.4.6.2	Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées	29
	5.4.6.3	Engagement à mener des tests de stabilité.....	29
5.5		Renseignements supplémentaires	30
	5.5.1	<i>Stabilité des aliments médicamenteux</i>	30
	5.5.2	<i>Étude du mélange</i>	30
	5.5.3	<i>Prémélanges proposés en vue d'une utilisation concomitante</i>	30
	5.5.4	<i>Validation du titrage des aliments</i>	31
	5.5.5	<i>Échantillons</i>	31
5.6		Études de bioéquivalence avec le produit de référence canadien	32
	5.6.1	<i>Dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence in vivo</i>	32
	5.6.2	<i>Équivalence pharmaceutique</i>	32
	5.6.3	<i>Produit de référence canadien</i>	33
	5.6.3.1	Utilisation d'un produit autre qu'un PRC.....	34
6.		Partie II, Exigences cliniques – Études de Bioéquivalence	35
6.1		Bioéquivalence.....	35
6.2		Critères de dérogations concernant les formulations à libération immédiate	36
	6.2.1	<i>Quand les études de bioéquivalence pourraient ne pas être nécessaires</i> ..	36
6.3		Conduite d'études de bioéquivalence <i>in vivo</i>	37
	6.3.1	<i>Considérations générales</i>	37
	6.3.1.1	Sélection du produit de référence	37
	6.3.1.2	Sélection des espèces	38
	6.3.1.3	Sélection des doses.....	39
	6.3.1.4	Voie d'administration.....	39
	6.3.1.5	Sujets à jeun et nourris	40
	6.3.1.6	Critères de retrait de sujets	40
	6.3.1.7	Bien-être des animaux	40
	6.3.1.8	Choix du type d'étude de bioéquivalence.....	40
	6.3.2	<i>Études des concentrations sanguines</i>	41
	6.3.2.1	Considérations concernant la conception d'études.....	41
	6.3.2.2	Considérations pharmacocinétiques	42
	6.3.2.3	Paramètres de base des études de concentrations sanguines	43
	6.3.2.4	Analyse statistique.....	43
	6.3.2.5	Intervalles d'acceptation de bioéquivalence pour paramètres PC	44
	6.3.2.6	Validation de la méthode bioanalytique	45
	6.3.3	<i>Étude pharmacologique</i>	46
	6.3.3.1	Conception de l'étude.....	46
	6.3.3.2	Sélection des paramètres de base	46
	6.3.3.3	Analyse statistique et intervalles d'acceptation de bioéquivalence	47
	6.3.4	<i>Étude clinique</i>	47
	6.3.4.1	Conception de l'étude.....	47
	6.3.4.2	Analyse statistique.....	48

6.4	Tests de dissolution.....	49
6.5	Sujets spéciaux.....	50
6.5.1	<i>Formulations à libération modifiée</i>	50
6.5.2	<i>Formulations génériques administrées dans les aliments ou dans l'eau potable des animaux de consommation</i>	50
6.5.3	<i>Modifications de la forme posologique, de la force, de la voie d'administration, de la source de l'ingrédient pharmaceutique actif ou du processus de fabrication</i>	51
6.6	Étude de palatabilité.....	51
6.7	Rapport d'étude.....	52
6.8	Données de pharmacovigilance	52
7.	Partie III, Exigences relatives à l'innocuité pour les humains.....	53
7.1	Études de toxicité sur des animaux de laboratoire.....	53
7.2	Études d'innocuité microbiologique	53
7.3	Études des résidus	53
7.3.1	<i>Situations et conditions dans lesquelles il est possible de déroger aux exigences relatives aux données de déplétion des résidus.....</i>	<i>54</i>
7.3.2	<i>Situations et conditions dans lesquelles il n'est pas possible de déroger aux exigences relatives aux données de déplétion des résidus.....</i>	<i>54</i>
7.3.3	<i>Étude abrégée de déplétion des résidus.....</i>	<i>56</i>
7.3.4	<i>Étude détaillée de déplétion des résidus.....</i>	<i>56</i>
7.3.5	<i>Méthodes analytiques.....</i>	<i>57</i>
8.	Étiquetage	57
9.	Annexes	59
	<i>Annexe I: Références.....</i>	<i>59</i>
	<i>Annexe II: Liste des abréviations et acronymes.....</i>	<i>62</i>
	<i>Annexe III: Glossaire.....</i>	<i>65</i>

1. But

Cette ligne directrice a pour objet de fournir aux promoteurs une description des exigences relatives au contrôle de la qualité et à la fabrication, des exigences cliniques et des exigences relatives à l'innocuité humaine, qui doivent être satisfaites lors de la préparation et du dépôt des types de présentations suivantes à la Direction des médicaments vétérinaires (DMV) :

- Présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN);
- Changement à une PADN - Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) et Modification à déclaration obligatoire (MDO).

Les promoteurs qui ont l'intention d'apporter des changements aux médicaments ayant déjà reçu un Avis de Conformité (AC), conformément à l'article C.08.004 en vertu du *Règlement sur les aliments et les drogues*, devraient consulter les Lignes directrices sur les changements post-AC de Santé Canada telles que l'*Avis à l'intention de l'industrie: Changements survenus après l'avis de conformité (AC)*, les *Changements survenus après l'avis de conformité (AC): Document cadre*, les *Changements survenus après l'avis de conformité (AC): Document sur la qualité*, et les *Changements survenus après l'avis de conformité (AC): Document sur l'innocuité et l'efficacité*.

2. Portée et champ d'application

La présente ligne directrice s'applique aux produits pharmaceutiques vétérinaires et à certains médicaments vétérinaires d'origine biologique (produits biologiques). Tous les produits biologiques vétérinaires, dont le mécanisme d'action est une réaction d'immunisation, autre que celle reliée à une maladie infectieuse, sont réglementés par la DMV comme médicaments subordonnés à la *Loi et au Règlement sur les aliments et les drogues*. Tous les autres produits biologiques vétérinaires sont réglementés par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) en vertu de la *Loi sur la santé des animaux*.

La présente ligne directrice doit être utilisée conjointement avec d'autres règlements applicables et les lignes directrices suivantes de Santé Canada :

- *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Gestion des présentations réglementaires*
www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/legislation/guide-ld/mors-gspr_pol-fra.php
- *Ligne directrice à l'intention de l'industrie: Préparation des présentations de drogues nouvelles vétérinaires*, Version 1.1, mars 2007.
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/legislation/guide-ld/vdd_nds_guide-fra.php#2

Note importante : la présente ligne directrice **ne remplace pas** les documents ci-dessus.

Les politiques suivantes peuvent être utilisées dans l'élaboration du SPADN :

- *Produit de référence canadien*, 12 octobre, 1995.
www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/crp_prc_pol-fra.pdf
- *Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique »*, 9 juillet, 2003.
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/medingred_pol-fra.php

Les exigences décrites dans le présent document sont sujettes à des modifications et ne préjudicient pas les mesures que Santé Canada pourrait prendre à l'avenir dans ce domaine.

Les fabricants de médicaments (promoteurs) sont invités à utiliser les directives énoncées dans la présente ligne directrice à l'intention de l'industrie sur la *Préparation de présentations abrégées de drogues nouvelles vétérinaires – Médicaments génériques*, dès qu'elle sera affichée sur le site Web de Santé Canada.

3. Structure et contenu

Trois sections principales composent cette ligne directrice et décrivent les diverses exigences que doivent satisfaire les PADN :

Section 5, Partie I, Exigences relatives au contrôle de la qualité et à la fabrication

La Section 5 décrit les données requises par la Division de l'évaluation chimique et de la fabrication (DECF) pour confirmer l'équivalence pharmaceutique entre la formulation générique proposée et le produit de référence canadien (PRC) correspondant.

Section 6, Partie II, Exigences cliniques – Études de bioéquivalence

La Section 6 décrit les données requises par la Division de l'évaluation clinique (DEC) pour confirmer la bioéquivalence entre la formulation générique proposée et le produit de référence canadien (PRC) correspondant.

Les promoteurs, désireux de soumettre une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo*, devraient consulter cette section pour déterminer la pertinence d'une telle demande.

Section 7, Partie III, Exigences relatives à l'innocuité pour les humains

La Section 7 décrit les données requises par la Division de l'innocuité pour les humains (DIH) dans le but de confirmer la période de retrait ou le délai d'attente de la formulation générique proposée en comparaison avec le produit de référence canadien (PRC) correspondant. Ces exigences ne s'appliquent qu'aux médicaments utilisés chez les animaux de consommation. Toutefois, ces exigences peuvent également s'appliquer à d'autres espèces animales, si l'utilisation envisagée de la formulation générique proposée suscite des préoccupations concernant la santé humaine.

Les promoteurs, désireux de soumettre une demande de dérogation à l'obligation de mener des études de déplétion des résidus, devraient consulter cette section pour déterminer la pertinence d'une telle demande.

4. Clarifications

La confirmation de l'équivalence pharmaceutique entre un produit générique et le PRC **ne garantit pas** une dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo*.

Conformément à la *Loi et au Règlement sur les aliments et les drogues*, la confirmation de l'équivalence pharmaceutique du produit générique proposé avec le PRC est nécessaire pour déposer une PADN (C.08.002.1 (1) (a)). Toutefois, une confirmation de la bioéquivalence est également nécessaire (C.08.002. (1) (b)) et une équivalence

pharmaceutique ne garantit pas une dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo*. De fait, ces dérogations ne sont accordées qu'à titre exceptionnel, dans des cas particuliers et pour des formes posologiques spécifiques telles que des solutions aqueuses d'ingrédients médicamenteux simples à libération immédiate. Pour plus de renseignements sur l'admissibilité des dérogations, consulter la sous-section 6.2. *Critères de demande de dérogation visant les formulations à libération immédiate*, à la Section 6, *Exigences cliniques*.

Un produit générique **ne peut** avoir une force ou une concentration, une forme posologique, une voie d'administration ou une condition d'utilisation de l'ingrédient actif différentes de celles du PRC.

Conformément au *Règlement sur les aliments et les drogues* (C.08.002.1 (1)), ces différences ne répondent pas aux critères d'admissibilité établis pour le dépôt des PADN. Plus de renseignements sont fournis au paragraphe 6.1, *Bioéquivalence*, Section 6, *Exigences cliniques*.

Cependant, les promoteurs qui proposent de telles modifications pour leur propre produit innovateur peuvent déposer un Supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN). Des études comparatives de biodisponibilité sont en général exigées pour confirmer que la modification apportée ne change pas le taux et l'étendue d'absorption du produit. Pour plus de renseignements, consulter l'alinéa 6.5.3, *Modifications de la forme posologique, de la force, de la voie d'administration, de la source de l'ingrédient pharmaceutique actif ou du processus de fabrication* de la Section 6, *Exigences cliniques*.

5. Partie I, Exigences relatives au contrôle de la qualité et à la fabrication

5.1 Présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN)

Lors de la préparation de la Partie I d'une PADN, tous les titres et numéros de section visés à la sous-section 5.3, *Substance pharmaceutique*, et à la sous-section 5.4, *Produit pharmaceutique*, doivent être conservés. Lorsqu'une section ou sous-section n'est pas pertinente ou ne s'applique pas au type de présentation ou au type de produit pour lequel la présentation est préparée, la section ou sous-section doit quand même être conservée dans la Partie I et il faut inscrire la mention « Sans objet » ou « Sans pertinence ». Ainsi, une brève justification expliquant pourquoi la section ou sous-section est sans « Sans objet » ou « Sans pertinence » doit accompagner chacune des mentions.

5.2 Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) et Modification à déclaration obligatoire (MDO)

Pour les SPADN et les présentations d'AC, les renseignements requis concernant le contrôle de la fabrication et de la qualité peuvent varier considérablement selon le type de modification tel qu'indiqué dans la *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Changements survenus après l'avis de conformité (AC): Document sur la qualité*.

5.3 Substance pharmaceutique

Il est possible que le promoteur n'ait pas à sa disposition une partie de l'information détaillée qu'il doit inclure dans la section de la PADN traitant des substances pharmaceutiques, parce qu'il s'agit de renseignements commerciaux de nature exclusive (p. ex., la méthode détaillée de fabrication). Dans ce cas, le promoteur peut faire renvoi à une Fiche maîtresse de médicament (FMM) de Type I que le titulaire peut déposer directement auprès de Santé Canada. La FMM sera traitée selon les règles de confidentialité les plus strictes et ne sera utilisée à l'appui de la PADN qu'à la réception d'une autorisation écrite du titulaire de la FMM.

Les procédures ci-dessous doivent être suivies si une FMM est utilisée dans le but de fournir des renseignements sur la substance pharmaceutique :

- La FMM doit être déposée auprès de Santé Canada avant ou au moment du dépôt d'une PADN, accompagnée d'une lettre d'autorisation appropriée aux fins d'un renvoi à la FMM en question.
- Quand une FMM est déposée pour la première fois auprès de Santé Canada à l'appui d'une PADN vétérinaire, elle doit l'être auprès de la DMV ou de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada.
- Un renvoi à une FMM antérieurement déposée auprès de la DPT, à l'appui d'un produit pharmaceutique utilisé en médecine humaine, est jugé acceptable.
- La FMM doit être déposée conformément à l'*Ébauche de ligne directrice - Fiches maîtresses de médicaments* (FMM) de Santé Canada et les renseignements

contenus dans la partie divulgable de la FMM de Type I doivent être fournis dans la PADN.

Les autorisations et attestations suivantes peuvent aussi être fournies à la DMV :

- Autorisation écrite permettant à la DMV d'examiner le rapport d'examen confidentiel de la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM) et des soins de santé sur la substance pharmaceutique, s'il y a lieu.
- Attestation écrite certifiant qu'il n'y a pas eu de modification de la méthode de fabrication après l'obtention du certificat de conformité (CEP) ou sa version courante de la DEQM.
- Attestation écrite certifiant que le processus de fabrication décrit dans la FMM canadienne est identique à celui évalué par la DEQM.

Il incombe au promoteur de la PADN de s'assurer que le titulaire de la FMM est au courant des exigences de Santé Canada relatives au dépôt de la FMM et que la fiche est à jour, conformément à l'*Ébauche de ligne directrice - Fiches maîtresses de médicaments* de Santé Canada. Le titulaire de la FMM doit fournir séparément une attestation écrite certifiant que la FMM et le CEP sont à jour et une autorisation permettant de consulter les rapports de la DEQM.

Les renseignements commerciaux de nature exclusifs que renferme la partie non divulgable de la FMM sont examinés dans le contexte de la PADN. Le titulaire de la FMM est directement informé seulement si des anomalies sont décelées dans la partie non divulgable de la FMM et les commentaires portant sur ces anomalies lui sont directement adressés. Dans un tel cas, le promoteur est informé par écrit qu'une lettre d'insuffisance a été envoyée au titulaire de la FMM. Tous commentaires sur des anomalies observées dans toute autre partie de renseignements sur la substance pharmaceutique, contenues dans la PADN, sont adressés au promoteur.

5.3.1 Renseignements généraux

5.3.1.1 Équivalence pharmaceutique

Dans le contexte d'une PADN où il est supposé que l'ingrédient pharmaceutique actif du produit pharmaceutique proposé est identique à l'ingrédient pharmaceutique actif du PRC, le promoteur doit démontrer que l'ingrédient pharmaceutique actif proposé satisfait aux définitions du Titre C.08 du *Règlement sur les aliments et drogues* et qu'il est, par conséquent, considéré comme l'équivalent pharmaceutique du PRC.

Le *Règlement sur les aliments et drogues* donne la définition suivante :

« un équivalent pharmaceutique » est une drogue nouvelle qui, par comparaison à une autre drogue, contient les mêmes quantités d'ingrédients médicinaux identiques, sous des formes posologiques comparables, mais pas nécessairement les mêmes ingrédients non médicinaux, en autant qu'ils ne soient pas connus comme pouvant modifier les caractéristiques d'absorption des ingrédients actifs (Article C.08.001.1)

L'expression « ingrédient médicinal identique » pourrait être interprétée pour désigner des ingrédients médicinaux identiques sur les plans physique et chimique. Toutefois, aux termes du *Règlement*, seule « l'identité chimique » des ingrédients médicinaux est prise en compte pour la détermination de l'équivalence pharmaceutique. Des produits pharmaceutiques qui sont des équivalents pharmaceutiques devraient contenir des ingrédients médicinaux identiques sur le plan chimique, mais pas nécessairement sur le plan physique. Les différences dans les propriétés physiques (taille des particules, polymorphisme, etc.) des ingrédients médicinaux pourraient, en effet, entraîner des différences dans les profils d'innocuité et d'efficacité des produits pharmaceutiques contenant ces ingrédients. Pour confronter les préoccupations que suscitent les différences de propriétés physiques, il faudrait mener des études appropriées *in vivo* ou *in vitro* et soumettre les résultats dans la PADN. Le terme « identique » doit être interprété dans ce contexte.

Ceci dit, les ingrédients médicinaux contenant la même fraction active sont classés comme des ingrédients médicinaux *identiques* ou *non identiques* selon les principes directeurs suivants :

1. Les formes anhydres et anhydrates, et les diverses formes hydratées de la même fraction active sont généralement considérées comme identiques.
2. Les formes non solvatées et les diverses formes solvatées de la même fraction active sont généralement considérées comme identiques, pourvu que la quantité de solvate soit dans les limites acceptables. Les quantités de solvate sont considérées comme acceptables sans autre justification, si elles se situent dans les limites recommandées par la directive *Impuretés : Solvants résiduels dans les nouveaux produits médicinaux vétérinaires, les substances actives et les excipients*, de la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits médicaux vétérinaires (LD 18 de la VICH). Il est toutefois nécessaire de fournir une justification appuyée par des données pertinentes, si la quantité de solvate dépasse les limites recommandées de la LD 18 de la VICH.
3. Les différents complexes, esters et sels, d'une même fraction active sont considérés comme non identiques.
4. Les différents isomères ou mélanges d'isomères de proportions différentes sont considérés comme non identiques.

Il est conseillé aux promoteurs qui soumettent des PADN de préalablement consulter la DMV s'ils ne peuvent pas déterminer si deux ingrédients médicinaux sont identiques afin d'établir une équivalence pharmaceutique. Pour plus de renseignements à ce sujet, les promoteurs sont également invités à lire la politique de Santé Canada *Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique. »*

5.3.1.2 Nomenclature

Les promoteurs doivent fournir des renseignements sur la nomenclature de la substance pharmaceutique, s'ils sont disponibles, notamment :

- Dénomination commune internationale (DCI) recommandée;
- Nom de pharmacopée, s'il y a lieu ;
- Noms chimiques;
- Code de compagnie ou de laboratoire;
- Autres noms non protégés tels que les noms adoptés aux États-Unis (USAN) et les noms approuvés britanniques (NAB);
- Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (CAS).

5.3.1.3 Structure chimique

Les promoteurs doivent fournir la formule structurale, y compris la stéréochimie relative et absolue incluant l'isomérisme géométrique ou le mélange d'isomères, la formule moléculaire et la masse moléculaire relative.

Pour les substances pharmaceutiques sous la forme de sels ou d'hydrates, les promoteurs doivent soumettre des données montrant que la politique *Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique »* a été observée.

5.3.1.4 Propriétés physicochimiques

Les promoteurs doivent présenter des données sur les propriétés physicochimiques et d'autres propriétés pertinentes de la substances pharmaceutique telles que la description physique, la solubilité dans des solvants communs (p. ex., l'eau, les alcools, le chloroforme, l'acétone, etc.), le profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH (p. ex., pH 1 à 8, volume dose/solubilité), le polymorphisme, la distribution de la taille des particules, les valeurs de pH et pKa, les valeurs maximales d'absorption UV et l'absorptivité molaire, le point de fusion, l'indice de réfraction (pour un liquide), les propriétés hygroscopiques et le coefficient de répartition.

Les paragraphes suivants décrivent en plus grands détails certaines des propriétés les plus importantes à prendre en ligne de compte pour toutes les substances pharmaceutiques.

5.3.1.4.1 Description physique

La description doit porter sur l'apparence, la couleur et l'état physique, ainsi que d'indiquer si les formes solides sont cristallines ou amorphes.

5.3.1.4.2 Solubilités/Profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH

Les promoteurs doivent fournir des données propres aux espèces animales cibles. L'étendue (intervalle de variation) des pH physiologiques peut différer d'une

espèce à l'autre. Il est donc important que les données permettent de bien comprendre le comportement *in vivo* du produit pharmaceutique en ce qui a trait uniquement à ses caractéristiques de qualité.

Les présentations doivent fournir des données de solubilité pour un certain nombre de solvants courants (p. ex., eau, alcools, chloroforme, acétone). Elles doivent également fournir les solubilités exprimées en mg/mL pour l'étendue des pH physiologiques (pH 1 à 8) dans plusieurs milieux tamponnés. Si les données ne sont pas immédiatement disponibles dans les sources de références bibliographiques ou dans la partie divulgable des FMM, elles devront être générées par les promoteurs.

En ce qui a trait aux espèces animales cibles, les présentations doivent en outre fournir le volume dose/solubilité si la formule posologique du produit pharmaceutique est de forme solide et administrable par voie orale. Le volume dose/solubilité est calculé sur la base de la solubilité du produit en milieu aqueux la plus basse exprimée en mg/ml et déterminé sur l'étendue des pH physiologiques (pH 1 à 8) à la température de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ pour la force posologique la plus élevée du produit.

5.3.1.4.3 Polymorphisme

En général, le polymorphisme ne constitue pas un problème pour les substances pharmaceutiques jugées très solubles en milieux aqueux ou qui sont présentes en solution dans le produit pharmaceutique.

Les renseignements sur les possibilités de polymorphisme peuvent souvent être obtenus de sources de références bibliographiques. Si la forme polymorphique risque d'affecter le comportement du produit chez l'espèce animale cible, la présentation doit alors fournir les données d'essai contenues dans les spécifications de la substance pharmaceutique établies à partir de la caractérisation du lot de la substance pharmaceutique utilisée dans la fabrication du produit pharmaceutique destiné à des études de bioéquivalence.

5.3.1.4.4 Distribution de la taille des particules

En général, la distribution de la taille des particules ne pose pas de problème, si le produit pharmaceutique est en solution ou si la substance pharmaceutique est dissoute au cours du processus de fabrication du produit pharmaceutique sous la forme d'une granulation humide, ou si elle est considérée comme très soluble dans l'eau. De plus, si le processus de fabrication du produit pharmaceutique comporte une étape de compactage qui modifie les dimensions des particules, il n'est pas nécessaire d'effectuer l'analyse de la substance pharmaceutique, à condition qu'une justification soit présentée dans la section de développement pharmaceutique.

La distribution de la taille des particules des substances pharmaceutiques très peu solubles peut avoir un effet sur le comportement du produit pharmaceutique *in vitro* et *in vivo*. Bien que la distribution de la taille des particules puisse être importante pour d'autres raisons liées à la fabrication et au comportement du

produit pharmaceutique telles que l'uniformité du contenu, la préoccupation la plus importante au plan réglementaire est son impact possible sur la dissolution et la biodisponibilité. Pour les médicaments très peu solubles, les présentations doivent fournir une caractérisation appropriée de la distribution de la taille des particules des lots utilisés dans les études comparatives cliniques ou de biodisponibilité, et inclure les résultats d'un test de spécification de la substance pharmaceutique permettant de s'assurer que les lots commerciaux correspondent au lot ou aux lots utilisés dans les études comparatives.

Si un test de détermination de la distribution de la taille des particules fait partie de la spécification de la substance pharmaceutique, il est recommandé que les limites soient établies à d_{10} , d_{50} et d_{90} . La formule suivante est fournie à titre d'exemple de critères possibles d'acceptation des limites de taille des particules:

- d_{10} : Pas plus que 10 % du volume total inférieur à X μm
- d_{50} : XX μm - XXX μm
- d_{90} : Pas moins que 90% du volume total inférieur à XXXX μm

5.3.2 Fabrication

5.3.2.1 Fabricants

Le nom, l'adresse et les responsabilités de chaque fabricant, incluant les fabricants à contrat, et de chaque site ou installation de production qui participent à la fabrication, l'emballage, l'étiquetage et à l'essai de la substance pharmaceutique doivent être mentionnés dans la présentation. Les adresses fournies sont celles des sites où les activités ont lieu, plutôt que celles de bureaux administratifs.

5.3.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé

La présentation doit fournir un organigramme ou des diagrammes du ou des procédés synthétiques. Ces diagrammes doivent décrire les structures chimiques, reflétant les propriétés stéréochimiques, des produits d'amorce, des produits intermédiaires, et de la substance pharmaceutique, y compris les réactifs, les solvants et les conditions d'exploitation.

Une description narrative du procédé de fabrication doit être soumise. La description doit traiter des quantités de matières premières, de solvants, de catalyseurs et de réactifs pour le lot représentatif de fabrication commerciale, de l'identification des étapes critiques, et de tous les contrôles de procédés, de l'équipement et des conditions d'exploitation (p. ex., température, pression, pH et temps). Si une FMM citée à titre de renvoi contient une description du processus de fabrication, le promoteur peut uniquement soumettre dans sa présentation une description sommaire du processus de fabrication, ainsi qu'un organigramme représentant la voie de synthèse. Des processus alternatifs et les étapes de retraitement, si présents, doivent être justifiés et décrits dans la FMM citée en renvoi ou dans la PADN au même niveau de détails que pour le procédé primaire. Les étapes de retraitement doivent être identifiées et justifiées dans la FMM citée

en renvoi ou dans la PADN. Le processus de fabrication doit commencer par l'utilisation de matières primaires (produits de départ) disponibles commercialement ou adéquatement caractérisées.

Pour les substances pharmaceutiques stériles, une description complète et une validation de la méthode de stérilisation doivent être incluses dans la présentation, ainsi que les contrôles utilisés pour maintenir la stérilité de la substance pharmaceutique durant l'entreposage et le transport.

Pour les substances pharmaceutiques produites par fermentation, la présentation doit fournir des renseignements supplémentaires tels que la source et le type de microorganismes utilisés, la composition du milieu, les précurseurs, les renseignements supplémentaires sur le contrôle des conditions de réactions (p. ex., temps, températures, taux d'aération, etc.), et le nom et la composition des agents de conservation.

Pour les substances pharmaceutiques d'origine végétale, les promoteurs doivent joindre une description des espèces botaniques et de la partie des plantes utilisées, l'origine géographique et, s'il y a lieu, le moment de l'année durant lequel s'est faite la récolte. La nature des engrais chimiques, des pesticides, des fongicides, etc., doit être mentionnée s'ils sont utilisés durant la culture. Il peut être aussi nécessaire d'indiquer les limites de résidus de tels traitements dans les spécifications de la substance pharmaceutique. L'absence de métaux toxiques et de radioactivité doit également être confirmée.

5.3.2.3 Contrôle des matières

La présentation doit fournir une liste des matières, telles que les produits de départ, les solvants, les réactifs et les catalyseurs, utilisées dans la fabrication d'une substance pharmaceutique, comprenant la synthèse, la fermentation, l'extraction, l'isolation et les étapes de purification, en indiquant à quelle étape du procédé chaque matière est utilisée. Des exemplaires des documents de spécifications de chaque matière utilisée et les spécifications doivent être conformes aux normes qui s'appliquent à leur utilisation anticipée.

La présentation doit aussi comprendre une évaluation des substances pharmaceutiques d'origine animale afin de déterminer la présence éventuelle d'agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST). De plus, pour toute matière d'origine animale utilisée dans la fabrication de la substance pharmaceutique, les renseignements doivent être fournis conformément aux exigences les plus strictes établies dans les monographies officinales indiquées à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* (p. ex., United States Pharmacopoeia (USP), Pharmacopée européenne (PhEur), Pharmacopée britannique (PB)), aux exigences relatives au Formulaire des ingrédients d'origine animale (FIOA) et au Formulaire d'information sur un produit pharmaceutique (FIPP).

Note : Si une FMM renferme des renseignements sur le contrôle des matières, il est acceptable de citer la FMM en renvoi au lieu de fournir les renseignements en question.

5.3.2.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires isolés

La présentation doit fournir des renseignements sur les tests, y compris les critères d'acceptation et la justification, effectués aux étapes critiques du processus de fabrication pour s'assurer que ce processus est adéquatement contrôlé. La présentation doit également décrire les spécifications des produits intermédiaires, ce qui comprend les tests et les critères d'acceptation sur l'identité, la pureté et l'activité, s'il y a lieu.

Note : Les renseignements sur le contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires peuvent être cités en renvoi à une FMM, si une FMM est utilisée à l'appui de la PADN.

5.3.2.5 Validation et évaluation du procédé

Les études de validation et/ou d'évaluation du procédé doivent porter sur toutes les substances pharmaceutiques produites selon un procédé aseptique ou qui fait appel à la stérilisation.

Note : Des renvois à une FMM sont acceptables pour ces renseignements.

5.3.3 Détermination et confirmation de la structure

Pour les PADN portant sur des médicaments génériques, il est en général suffisant de fournir des copies des spectrogrammes infrarouges (IR) et UV de la substance pharmaceutique obtenue d'un lot de production du fournisseur proposé, comparés à ceux obtenus lors de tests concomitants d'un standard de référence approprié. Les promoteurs peuvent choisir une norme de référence primaire pertinente dans une pharmacopée visée à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et les drogues* (p. ex., USP, Ph.Eur., PB, etc.) ou à partir d'un lot de substance pharmaceutique qui a été entièrement caractérisé (p. ex., IR, UV, résonance magnétique nucléaire (RMN), spectrogramme de masse (SM), etc.), s'il n'existe pas de pharmacopée visée à l'annexe B.

Lorsqu'une substance pharmaceutique est chirale, la présentation doit préciser si des stéréo-isomères spécifiques ou un mélange de stéréo-isomères ont été utilisés dans les études de bioéquivalence et doit contenir des renseignements sur les stéréo-isomères de la substance pharmaceutique utilisée dans le produit final devant être commercialisé.

5.3.4 Impuretés

La présentation doit comprendre une discussion des impuretés potentielles qui risquent d'être introduites à cause de la méthode de fabrication, en accordant une attention particulière aux impuretés dues à l'emploi d'une méthode de fabrication différente de celle utilisée pour produire la substance décrite dans la pharmacopée. Les promoteurs doivent en outre décrire les impuretés liées au

médicament, introduites par les matières primaires (produits de départ), les sous-produits, les produits intermédiaires et les produits de dégradation ou au cours du procédé par les solvants, les catalyseurs et les réactifs. Le promoteur doit joindre un tableau pour chaque impureté potentielle indiquant le nom, la structure chimique et l'origine (p. ex., produit intermédiaire synthétique, sous-produit, solvant résiduel à l'étape de cristallisation).

La présentation doit décrire les impuretés réelles décelées dans les lots testés et fournir les résultats analytiques quantitatifs ou indiquer que les impuretés sont en-dessous de la limite de quantification (LQ) ou qu'elles n'ont pas été décelées. Le profil d'impureté des lots de substance pharmaceutique doit être comparé au profil d'impuretés du PRC. Si la substance pharmaceutique générique contient des impuretés que ne contient pas le PRC, ni le produit de la pharmacopée visée à l'annexe B, ou qui contient des impuretés à des niveaux supérieurs à ceux mentionnés dans la pharmacopée visée à l'annexe B ou présents dans le PRC, il peut être nécessaire de qualifier les limites pour ces impuretés.

Les impuretés non identifiées, qui se caractérisent par un temps de rétention relative (TRR) à une limite supérieure à 0,2%, doivent être qualifiées, tout comme les impuretés non identifiées à une limite supérieure à 0,5%. Les limites d'impuretés spécifiées recommandées dans les publications visées à l'annexe B sont en général jugées acceptables. Les limites de la VICH pour les impuretés non spécifiées de pas plus que (PPQ) 0,2% s'appliquent, plutôt que les limites générales d'impuretés non spécifiées que donnent les monographies des pharmacopées, à moins que les limites recommandées par les pharmacopées ne soient plus strictes. Il est possible que des impuretés spécifiées mentionnées dans les monographies des pharmacopées ne soient pas présentes dans le produit générique à cause d'une méthode de synthèse différente. Dans ce cas, une justification appropriée de leur exclusion dans la PADN doit être jointe.

Une certaine latitude peut être appropriée pour les substances pharmaceutiques semi-synthétiques telles que celles obtenues par la modification chimique d'une molécule-précurseur d'origine végétale ou animale, ou dérivée d'un processus de fermentation. Une limite de PPQ 0,5% pour les impuretés non spécifiées serait en général jugée acceptable.

S'il est nécessaire de qualifier une limite pour une impureté spécifiée, deux approches sont possibles. La première consiste à utiliser le PRC à des fins de comparaison et, la seconde, à utiliser la ligne directrice de la VICH sur les impuretés dans les nouvelles substances pharmaceutiques (LD 10 de la VICH), 10), Annexes II, *Arbre de décisions pour des études d'innocuité*. La première approche qui consiste à utiliser le PRC n'est possible que si l'impureté est présente dans le PRC à des niveaux supérieurs au seuil de qualification de la VICH.

Il est recommandé qu'au minimum trois lots du PRC soient sélectionnés aux fins des analyses et que la même procédure analytique validée soit utilisée pour tester le produit générique. Il est aussi recommandé que les lots retenus aux fins des analyses soient proches de la date d'expiration (mais sans la dépasser) du PRC. Il

n'est pas acceptable d'exposer ces lots à des conditions d'entreposage accélérées ou de dégradation forcée (stress) avant les tests. La limite proposée pour l'impureté du produit générique est jugée qualifiée si elle correspond au niveau de la même impureté trouvée dans les lots de PRC. Les impuretés présentes sous la forme de métabolites dans les études sur des animaux ou des humains sont généralement considérées qualifiables.

Les impuretés classées comme solvants résiduels ne doivent pas dépasser les niveaux recommandés dans la ligne directrice de la VICH, *Impuretés : Solvants résiduels dans les nouveaux produits médicinaux vétérinaires, les substances actives et les excipients* (LD 18 de la VICH).

Note : Les solvants tels que le benzène et le chloroforme ne seront pas tolérés. En l'absence de limites dans la LD 18 de la VICH, les limites recommandées par la ligne directrice Q3C *Impuretés : directive sur les solvants résiduels* de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH), sont jugées acceptables sans justification. La présentation doit cependant comprendre une justification, appuyée par des données pertinentes, des niveaux de solvants qui dépassent les niveaux de la LD 18 de la VICH ou les limites de la ligne directrice Q3C de l'ICH, au cas par cas. Les données d'appui peuvent être basées sur les concepts de qualification décrits dans les lignes directrices sur les impuretés de la VICH et de l'ICH.

5.3.5 *Contrôle de la substance pharmaceutique*

5.3.5.1 **Spécifications**

Une copie de l'énoncé de spécification de la substance pharmaceutique élaborée par la compagnie chargée des tests de libération doit être fournie. La personne en charge du service de contrôle de la qualité de la compagnie responsable doit dater et signer l'énoncé conformément aux Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA). Le numéro de référence de la spécification, la version et la date doivent être mentionnés aux fins du contrôle de la version.

Bien que les spécifications de la substance pharmaceutique comprennent habituellement des tests d'analyse de l'apparence, d'identité, de force et de pureté, des essais supplémentaires (p. ex. pour la détermination de la distribution de la taille des particules, de la forme des cristaux [polymorphisme], de la chiralité, de la présence d'endotoxines bactériennes, etc.) seront requis selon les caractéristiques de la substance pharmaceutique et son utilisation finale (p. ex., administration orale, parentérale).

5.3.5.2 **Procédures analytiques**

Des copies de l'énoncé des procédures analytiques utilisées pour tester la substance pharmaceutique doivent être jointes. À moins qu'elles n'aient été modifiées, il n'est pas nécessaire de joindre à la présentation des copies de l'énoncé des procédures analytiques officinales visées par l'annexe B. La

chromatographie liquide à haute performance (CLHP) est normalement considérée comme la méthode préférée de détermination des impuretés dues au médicament, mais d'autres méthodes chromatographiques telles que la chromatographie gazeuse (CG) ou la chromatographie sur couche mince (CCM) peuvent être utilisées, si elles sont appropriées.

Pour les méthodes de détermination des impuretés, il est nécessaire d'établir des normes de référence pour chaque impureté décelée, surtout si elle est reconnue pour être toxique, et d'en quantifier la concentration par rapport aux normes de référence établies. Il est jugé acceptable d'utiliser la substance pharmaceutique comme standard externe ou d'utiliser la normalisation des surfaces afin d'estimer les niveaux d'impureté, à condition que les facteurs de réponse de ces impuretés soient suffisamment proches de ceux de la substance pharmaceutique (p. ex., 80% ou plus). Dans les cas où les facteurs de réponses ne sont pas proches, un facteur de correction devra être appliqué.

Les procédures d'analyse chromatographiques doivent comprendre un test de pertinence de système (TPS) et selon la méthode utilisée, d'autres tests pour déterminer la résolution, la précision, le facteur d'étalement et la sensibilité. Pour mieux comprendre les détails, les définitions et la conception des tests de pertinence des systèmes, les promoteurs sont invités à consulter la pharmacopée USP, *General Chapter <621> Chromatography*, publiée annuellement dans les monographies de l'USP.

5.3.5.3 Validation des procédures analytiques

Les promoteurs doivent joindre des exemplaires de rapports de validation des procédures analytiques proposées pour la réalisation des tests de libération systématique et de durée de conservation de la substance pharmaceutique. Ces rapports doivent comprendre une interprétation des résultats des tests. Selon la méthode retenue, les paramètres à examiner peuvent comprendre l'exactitude, la précision, la spécificité, la linéarité, la limite de détection, la limite de quantification et la robustesse. D'autres guides sur la validation des procédures analytiques sont disponibles parmi les lignes directrices de la VICH adoptées par la DMV telles que la *Validation des procédures analytiques : définitions et terminologie* (LD 1 de la VICH) et la *Validation des procédures analytiques : Méthodologie* (LD 2 de la VICH).

Quand une méthode officinale est adoptée pour déterminer les impuretés dans une substance pharmaceutique et que la substance en question est fabriquée à l'aide d'une méthode différente de celle utilisée pour obtenir le produit officinal (c.-à-d. aux impuretés spécifiées différentes), il est nécessaire de valider la méthode pour ce qui est des impuretés qui ne sont pas présentes dans le produit officinal. Si une méthode maison est élaborée pour déterminer l'activité ou les impuretés au lieu d'employer la méthode officinale, les promoteurs doivent fournir des données de validation, ainsi que des données comparées obtenues en utilisant les deux méthodes.

5.3.5.4 Analyses de lots

La présentation doit fournir des descriptions indiquant le numéro et la taille du lot, la date et le lieu de fabrication, le type d'étude utilisé (bioéquivalence et stabilité) et les résultats des analyses d'au moins deux lots de chaque site de fabrication. Les données doivent être générées par la compagnie chargée des tests de libération et accompagnées de certificats d'analyse. La présentation doit également fournir les résultats quantitatifs de tous les tests quantitatifs (p. ex., des tests de détermination de l'activité, des impuretés et de la perte due à la dessiccation). De vagues énoncés tels que « à l'intérieur des limites » ou « conformes » ne sont pas acceptables pour des tests quantitatifs.

5.3.5.5 Justification des spécifications

Une justification des spécifications de la substance pharmaceutique doit indiquer, entre autres, la raison pour laquelle des tests sont retenus et d'autres exclus. Elle doit aussi comporter une discussion de l'élaboration de la méthode ou des critères d'acceptation, et une explication raisonnée des différences par rapport aux tests à la méthode et aux critères d'acceptation officinaux. Certains tests spécifiques sur la substance pharmaceutique, tels que la détermination de la distribution de la taille des particules ou d'autres propriétés physicochimiques uniques, peuvent être justifiés par le procédé de fabrication du produit pharmaceutique effectué lors de son développement.

Il n'est pas nécessaire de répéter la justification de certains tests, de procédures analytiques et de critères d'acceptation fournie dans d'autres sections de la PADN. Des renvois appropriés aux sections concernées suffisent pour justifier les spécifications.

5.3.6 Standards (normes) de référence

La présentation doit mentionner les sources de standards de référence ou les matériaux utilisés pour tester la substance pharmaceutique. Les standards de référence primaires obtenus de sources officielles telles que les pharmacopées inscrites à l'annexe B ne requièrent aucune caractérisation supplémentaire. Toutefois, toutes les autres standards primaires doivent être entièrement caractérisés et structuralement déterminés (p. ex, spectrogrammes IR, UV, RMN, SM, etc.).

Les présentations peuvent utiliser un standard de référence secondaire ou maison. Dans ce cas, les promoteurs doivent fournir une copie du certificat d'analyse, valider ce standard par rapport à un standard de référence primaire acceptable et joindre les copies des spectrogrammes IR et UV des standards de référence secondaire et primaire obtenus en parallèle. Ils doivent aussi fournir une brève description du procédé de fabrication du standard de référence secondaire, si elle diffère du procédé de fabrication commercial de la substance pharmaceutique.

5.3.7 Emballage

5.3.7.1 Description et spécifications

Une description du système ou des systèmes contenant-fermeture doit être fournie, ainsi que l'identification des matériaux de construction de chaque composante d'emballage primaire et une description de l'emballage secondaire, s'il y a lieu. Le choix des matériaux d'emballage doit être basé sur la protection de la substance pharmaceutique contre l'humidité et la lumière, et la compatibilité des matériaux de construction avec la substance pharmaceutique. Les spécifications des matériaux d'emballage doivent être pertinentes et doivent comprendre des tests d'identification des matériaux d'emballage qui entrent en contact direct avec la substance pharmaceutique.

5.3.8 Stabilité

Les promoteurs doivent mener sur la substance pharmaceutique des études de stabilité, des tests sous contraintes (stress), ainsi que des études accélérées et de stabilité à long terme pour déterminer quel emballage approprié doit être choisi, les conditions d'entreposage et la période de contre-essai. Les protocoles utilisés pour les études et les résultats obtenus doivent être fournis.

Note : Si une FMM est utilisée à l'appui d'une PADN, la majorité des renseignements suivants peut être reproduite ou citée en référence à la partie divulgable de la FMM. Si les renseignements de la FMM sont jugés inconcluants, prière d'être avisé que l'examen de la PADN pourrait être retardé.

5.3.8.1 Études de dégradation forcée (stress)

Les résultats des tests sous contraintes fournissent des renseignements sur la stabilité intrinsèque de la substance pharmaceutique, les chemins possibles de dégradation, les produits éventuels de dégradation et la stabilité de l'activité déterminés à l'aide des procédures analytiques utilisées. Les tests sous contraintes sont normalement menés sur au moins un lot de la substance pharmaceutique et portent sur les effets de la chaleur, de l'humidité, de la lumière, de l'oxydation et de l'hydrolyse acide-base. Les données, les conditions de traitement et les résultats quantitatifs, qui s'appliquent en général aux essais et aux produits de dégradation, doivent être présentés dans des tableaux.

Note : Si des renseignements sur les tests sous contraintes sont du domaine public, il est possible que de répéter les tests ne soit pas nécessaire.

5.3.8.2 Études accélérées et à long terme

La présentation doit fournir les résultats des études de stabilité à long terme sur au moins deux lots de la substance pharmaceutique, entreposés dans des conditions accélérées et à long terme. Au moment du dépôt de la PADN, il est nécessaire d'avoir mené des études de durée minimale de six mois pour chaque type de condition. Les conditions accélérées et à long terme dépendent des conditions d'entreposage recommandées, mais la température devrait normalement être de

40°C ± 2°C et l'humidité relative (HR) 75 % ± 5 % pour les conditions accélérées, et de 25°C ± 2°C et 60 % ± 5 % HR pour les conditions à long terme. Si les critères d'acceptation ne sont pas satisfaits à tout moment en conditions accélérées, des tests supplémentaires devront être menés dans des conditions intermédiaires à 30°C ± 2°C et 65 % ± 5 % HR.

Les renseignements sur les lots soumis aux tests de stabilité comprennent la date de fabrication, le numéro et la taille des lots, la description de l'emballage, les conditions d'entreposage, les intervalles d'essais effectués et à effectuer, les tests menés sur les critères d'acceptation, et la description et la validation des procédures analytiques, si elles diffèrent de celles décrites à la sous-section 5.3.5.2. Les résultats quantitatifs de tous les tests quantitatifs doivent être présentés sous forme de tableaux. Une discussion des résultats et les conclusions doivent être fournies.

Note : Le promoteur doit fournir des renseignements pertinents disponibles sur la stabilité de la substance pharmaceutique obtenus dans les sources de références bibliographiques, de la FMM ou d'études qu'il a lui-même menées.

5.3.8.3 Conditions d'entreposage proposées et périodes de contre-essai

Les conditions d'entreposage proposées et les périodes de contre-essai (ou la durée de conservation, au besoin) de la substance pharmaceutique doivent être basées sur les résultats obtenus lors des études de stabilité. Pour les substances pharmaceutiques trouvées instables, il est plus approprié d'établir une durée de conservation (période d'expiration) plutôt qu'une période de contre-essai. Dans certains cas, les renseignements disponibles du domaine public peuvent suffire pour établir une période de contre-essai approprié, par exemple lorsqu'il existe un vaste ensemble de preuves qui montrent que la substance pharmaceutique est intrinsèquement stable.

Note : Le promoteur doit fournir des renseignements pertinents disponibles sur la stabilité de la substance pharmaceutique obtenus dans les sources de références bibliographiques, de la FMM ou d'études qu'il a lui-même menées.

5.4 Produit pharmaceutique

5.4.1 Description du produit pharmaceutique

Une description détaillée du produit pharmaceutique à commercialiser au Canada doit être fournie, y compris la forme sous laquelle il sera vendu, les forces, l'apparence, le type de système contenant-fermeture proposé, les conditions proposées d'entreposage et la période d'expiration. S'il y a lieu, le promoteur doit fournir une description du ou des diluants de reconstitution fournis avec le produit pharmaceutique, de leurs systèmes contenant-fermeture et des dispositifs de fermeture. Pour les produits pharmaceutiques fournis avec des diluants de reconstitution non disponibles commercialement au Canada ou pour lesquels les renseignements non pas été soumis ni approuvés, les promoteurs doivent fournir

séparément, dans la présente section, tous les renseignements chimiques (de contrôle de qualité) et tous les renseignements sur la fabrication du diluant.

5.4.2 Développement pharmaceutique

Cette section doit contenir des renseignements sur les études de développement menées pour établir que la forme posologique, la formule de préparation, le procédé de fabrication, le système contenant-fermeture, les caractéristiques microbiologiques et les instructions d'usage sont appropriées aux fins spécifiées dans la présentation

Les études à décrire dans cette section sont distinctes des tests de contrôle de routine effectués selon les spécifications. De plus, le promoteur doit identifier et décrire la formulation et les caractéristiques (paramètres critiques) du procédé qui peuvent influencer la reproductibilité des résultats d'analyses de lots, le comportement du produit et la qualité du produit pharmaceutique. Les données et les résultats, obtenus d'études spécifiques ou publiés dans des sources de références bibliographiques, peuvent être fournis dans cette section ou joints dans un texte narratif annexé à la présente section. Des renvois au besoin à des données supplémentaires d'autres sections de cette ligne directrice sont acceptables.

5.4.2.1 Formulation et développement du procédé

La présentation doit contenir un court résumé décrivant le développement du produit pharmaceutique, prenant en considération la voie d'administration proposée et l'utilisation. Les différences entre les formulations cliniques et les formulations (composition) décrites dans la sous-section 5.4.1 doivent être interprétées et discutées. Les résultats d'études comparatives *in vitro* (p. ex., études de dissolution) ou d'études comparatives *in vivo* (p. ex., études de bioéquivalence) doivent également être interprétés et discutés.

5.4.2.2 Caractéristiques physicochimiques de la substance pharmaceutique

Une discussion des caractéristiques physicochimiques de la substance pharmaceutique doit porter, entre autres, sur l'influence possible de la solubilité de la substance pharmaceutique, de la distribution de la taille des particules, de la forme des cristaux et de toute autre caractéristique liée au comportement du produit pharmaceutique.

5.4.2.3 Compatibilité

Le promoteur doit dans cette section fournir une discussion de la compatibilité de la substance pharmaceutique avec chaque excipient de la formule optimisée, utilisée dans les études de bioéquivalence. Ces études peuvent être évitées si le promoteur du produit pharmaceutique générique utilise des méthodes d'analyse qualitative et quantitative lors du développement de sa formulation reproduisant la formulation du PRC.

Si le promoteur élabore une formulation qui ne satisfait pas aux méthodes d'analyse qualitative et quantitative, il doit soumettre des résultats d'études de compatibilité. Ces études doivent examiner l'interaction entre l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) et chaque excipient. Si la PADN porte sur une combinaison de produits pharmaceutiques, le promoteur doit examiner les interactions IPA/IPA en combinaison avec chaque excipient. Des tests de couleur par examen visuel sont considérés insuffisants; ces tests doivent être menés à l'aide de méthodes chromatographiques.

5.4.2.4 Caractéristiques physicochimiques du produit pharmaceutique liées au comportement

Le promoteur doit fournir des renseignements sur les caractéristiques physicochimiques liées au comportement du produit pharmaceutique telles que le pH, la force ionique, la dissolution, la redispersion, la reconstitution, la distribution de la taille des particules, l'agrégation, le polymorphisme, les propriétés rhéologiques, l'activité ou la force biologique, et l'activité immunologique.

5.4.2.5 Caractéristiques microbiologiques

S'il y a lieu, le promoteur doit discuter des caractéristiques microbiologiques de la formule posologique, expliquer pourquoi il n'a pas procédé à des tests microbiologiques aux limites des produits non-stériles, décrire la sélection et l'efficacité des systèmes de conservation dans les produits contenant des agents de conservation antimicrobiens. Pour les produits stériles, le promoteur doit également examiner l'intégrité du système contenant-fermeture pour éviter la contamination microbienne.

5.4.2.6 Système contenant-fermeture

La présentation doit contenir une discussion sur la pertinence du système contenant-fermeture utilisé pour l'entreposage, le transport et l'utilisation du produit pharmaceutique, ainsi que sur le choix des matériaux d'emballage, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux d'emballage avec le produit pharmaceutique (y compris la sorption sur le contenant et leaching?), l'innocuité et la sécurité des matériaux d'emballage et le comportement (reproductibilité de la distribution de la dose par le dispositif fourni avec le produit pharmaceutique).

5.4.3 Fabrication

5.4.3.1 Fabricants

Le nom, l'adresse et les responsabilités de tous les sites ou installations, incluant les sites utilisés à contrat, qui participent à la fabrication, à l'emballage, à l'étiquetage, aux essais, à l'importation, à l'entreposage et à la distribution du produit pharmaceutique doivent être fournis. Les adresses fournies doivent être

celles des sites sur lesquels se déroulent ces activités, plutôt que des bureaux administratifs.

5.4.3.2 Formule

5.4.3.2.1 Formule unitaire (par dose)

La formule quantitative doit être présentée dans un tableau indiquant pour chaque composante du produit pharmaceutique le pourcentage et les quantités par unité de dose (p. ex., mg/comprimé, mg/mL), la norme de qualité correspondante (p. ex., USP, Ph.Eur., maison, etc.), la fonction (p. ex., diluant, liant, désintégrant, lubrifiant, etc.) et le poids ou volume total. Les composantes doivent être mentionnées sous leur nom propre, nom commun ou nom de pharmacopée et, au besoin, il faudra également indiquer les titres. Le promoteur doit également fournir la composition quantitative et la norme de qualité de chaque composante et des matériaux exclusifs tels que les enveloppes de capsules, les mélanges de colorants et les saveurs. La composition quantitative peut être décrite dans la présentation ou par renvoi à une FMM.

Les substituts d'excipients ne sont généralement pas acceptés, mais les intervalles de variation (étendue) peuvent être acceptés s'ils sont appuyés par des données de validation de procédés appropriées, et dans les cas extrêmes, par des résultats d'études comparatives de biodisponibilité.

Surtitrages : Tout surtitrage doit être clairement indiqué et justifié (p. ex., « Contient un surtitrage de 2% du produit pharmaceutique pour compenser les pertes à la fabrication, justifiées par des études de validation du procédé ». Les surtitrages dans le seul but de prolonger la date de péremption du produit pharmaceutique sont jugées inacceptables et ne seront pas autorisés.

5.4.3.2.2 Formule de lot

La présentation doit inclure la formule de lot, y compris toutes les composantes utilisées dans le procédé de fabrication, quelle que soit la forme (p. ex., solvant, azote, etc.) qu'elles prennent dans le produit pharmaceutique final. La formule de lot doit être décrite et présentée sous forme de tableau indiquant, pour chaque taille de lot proposée, la quantité de chaque composante par lot, et la norme de qualité correspondante.

Si la quantité d'ingrédient actif ajouté à la formule de lot ne correspond pas aux mentions de l'étiquette (p. ex., ingrédient actif ajouté comme sel alors que l'étiquette indique comme base), des facteurs de conversion appropriés devront être joints au tableau en notes de bas de page.

Le tableau suivant fournit un exemple de résumé de la formule unitaire (par dose) et de la formule de lot telles qu'elles se rapportent au développement du produit.

Table 1: Exemple de Sommaire de présentation de formule unitaire et de lot

Comprimé de base (composantes citées par ordre technique)	Unité/Dose		Clinique		Stabilité		Production	
	mg	%	kg	%	kg	%	kg	%
Ingrédient pharmaceutique actif	400,00	82,73	280,00	82,81	280,00	82,81	40,00	82,81
Amidon de maïs	5,00	1,03	3,72	1,10	3,72	1,10	0,53	1,10
Cellulose microcristalline (PH302)	4,92	1,02	3,44	1,02	3,44	1,02	0,49	1,02
Povidone (PVPK-30)	20,00	4,14	14,00	4,14	14,00	4,14	2,00	4,14
Acide stéarique	2,00	0,41	1,40	0,41	1,40	0,41	0,20	0,41
Amidon de maïs	10,49	2,17	7,34	2,17	7,34	2,17	1,05	2,17
Cellulose microcristalline (PH302)	9,15	1,89	6,41	1,90	6,41	1,90	0,92	1,89
Glycollate sodique d'amidon	4,92	1,02	3,44	1,02	3,44	1,02	0,49	1,02
Silicium anhydre colloïdal	5,00	1,03	3,50	1,04	3,50	1,04	0,50	1,04
Talc purifié	3,92	0,81	2,74	0,81	2,74	0,81	0,39	0,81
Stéarate de magnésium	4,60	0,95	3,22	0,95	3,22	0,95	0,46	0,95
Sous-total 1 :	470,00	97,21	329,21	97,36	329,21	97,36	47,03	97,36
Pelliculage (composantes à deux couches citées en ordre technique)								
Hypromellose (5 cps)	5,56	1,15	0,58	0,17	0,58	0,17	0,08	0,17
Éthylcellulose	0,13	0,03	0,14	0,04	0,14	0,04	0,02	0,04
Macrogol 6000	0,14	0,03	0,15	0,04	0,15	0,04	0,02	0,04
Talc purifié	0,19	0,04	0,20	0,06	0,20	0,06	0,03	0,06
Hypromellose (5 cps)	5,00	1,03	5,26	1,56	5,26	1,56	0,75	1,55
Talc purifié	0,38	0,08	0,40	0,12	0,40	0,12	0,06	0,12
Bioxyde de titane	0,38	0,08	0,40	0,12	0,40	0,12	0,06	0,12
Macrogol 6000	1,72	0,36	1,80	0,53	1,80	0,53	0,26	0,53
Sous-total 2 :	13,50	2,79	8,93	2,64	8,93	2,64	1,27	2,64
Grand Total :	483,50	100,00	338,14	100,00	338,14	100,00	48,30	100,00

5.4.3.3 Procédé de fabrication

5.4.3.3.1 Description

Un organigramme du procédé de fabrication doit être présenté. Il doit décrire chaque étape du procédé et indiquer où les matières entrent dans le procédé et où les échantillons sont prélevés aux fins de tests en cours de procédé. Il est nécessaire de joindre aussi un sommaire descriptif du procédé de fabrication (incluant l'emballage et l'étiquetage), décrivant la séquence des étapes suivies et indiquant la quantité d'ingrédient ajoutée à chaque étape, le type et la capacité de l'équipement utilisé, les paramètres de procédé tels que le temps et la vitesse de mélange, les températures de traitement et les précautions requises pour assurer la qualité du produit, telles que le contrôle de l'humidité, de la température, de la lumière et des temps de retenue maximum, s'il y a lieu. Les tests en cours de procédé doivent être décrits, et il est recommandé de présenter les résultats sous forme de tableaux, y compris les étapes du procédé, les tests effectués et les critères d'acceptation.

5.4.3.3.2 Documents-types de production

Des copies des documents-types de production du produit pharmaceutique doivent être fournies pour chaque force proposée, taille de lot commercial et lieu de fabrication. Les renseignements contenus dans ces documents-types doivent porter, sans s'y limiter, sur les éléments suivants:

- Sections sur la distribution, le traitement et l'emballage avec suffisamment de renseignements pertinents sur les matériaux et les détails opérationnels;
- Calculs pertinents (p. ex., si la quantité de la substance pharmaceutique est ajustée selon les résultats de contrôles de force ou sur une base anhydre, etc.);
- Identification de tout équipement par type et capacité de fonctionnement;
- Paramètres de procédé de fabrication (p. ex., temps et vitesse de mélange, taille du tamis de broyage, étendue (intervalles de variation) des températures de traitement, vitesse de la machine à comprimés, etc.);
- Liste des tests en cours de procédé (p. ex., apparence, pH, puissance, homogénéité du mélange, viscosité, distribution de la taille des particules, perte à la dessiccation, variation de poids, dureté, temps de désintégration, gain de poids durant l'enrobage, test d'étanchéité, remplissage minimum, limpidité, etc.);
- Plan d'échantillonnage en ce qui a trait aux :
 - étapes où doit se faire l'échantillonnage (p. ex., séchage, lubrification, compression);
 - nombre d'échantillons à tester (p. ex., prélèvement de mélange à l'aide d'un échantillonneur à un nombre x de parties différentes du mélangeur); et,
 - fréquence de test (p. ex., mesure de la variation de poids toutes les "x" minutes durant la compression ou le remplissage des gélules);
- Précautions nécessaires pour assurer la qualité du produit (p. ex., contrôle de température et d'humidité, temps de retenue maximum);
- Rendements théorique et réel; et,
- Conformité avec les exigences relatives aux BPF et aux dispositions de la Partie 2, Titre 2, du *Règlement sur les aliments et drogues*.

5.4.3.3.3 Exécution des documents-types de production

Un minimum de deux lots pour chaque force doit être fabriqué. Des méthodes des extrêmes et de la matrice pour la détermination des forces proportionnelles peuvent être utilisées, si elles sont justifiées au plan scientifique. Ces lots doivent être fabriqués selon une procédure entièrement représentative ou identique à celle qui sera utilisée pour le lot à l'échelle de production totale. S'il est prévu que le

produit pharmaceutique sera administré par voie orale sous forme solide, une fabrication à échelle réduite est généralement recommandée à un minimum d'un dixième de l'échelle de la production totale, qu'il s'agisse de comprimés ou de gélules. Des copies des documents-types de production doivent être fournies pour les lots servant aux études cliniques de base (clés) ou aux études de biodisponibilité comparatives. Toutes les notes inscrites par les fabricants dans les documents-types de production doivent être lisibles.

5.4.3.4 Validation des procédés

La validation des procédés doit être effectuée sur tous les produits pharmaceutiques, mais les exigences relatives au dépôt des PADN diffèrent selon le fait que les produits soient stériles ou non-stériles. Des instructions détaillées sur la validation des procédés sont disponibles dans les documents suivants publiés par l'Inspectorat de la DGPSA :

- *Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUIDE-0029)*
- *Validation de procédés : Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques*
- *Validation de procédés : Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques*
- *Validation de procédés : Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques*
- *Validation des procédés: Formage - Remplissage - Scellage des médicaments (GUIDE-0008)*
- *Validation des procédés: Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques*

À cause de la nature particulière du traitement des PADN, le processus de validation des produits pharmaceutiques administrés par voie orale sous forme solide doit être achevé avant la distribution d'un produit fini et après l'émission d'un avis de conformité ayant pour but d'autoriser la vente du produit en question (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, par exemple dans le cas d'un nouveau produit pharmaceutique récemment mis en marché dans d'autres juridictions, il peut être nécessaire de valider les procédés en cours de production routinière (validation concomitante). Pour des procédés longuement établis et des produits mis en marché dans d'autres juridictions depuis longtemps, et qui ont été utilisés sans qu'il y soit apporté de changement majeur, le procédé peut être validé sur la base d'un protocole déjà approuvé (validation rétrospective).

5.4.3.4.1 Produits stériles

Pour les produits stériles, un exemplaire du rapport de validation des procédés, du protocole et des résultats doit être fourni. Ce rapport doit identifier les étapes critiques, l'équipement et les paramètres de procédé qui peuvent affecter la qualité

du produit pharmaceutique. Le rapport doit aussi fournir les paramètres de test, les plans d'échantillonnage, les procédures analytiques et les critères d'acceptation. Le processus de stérilisation du produit pharmaceutique doit être validé. Puisque la stérilisation à la vapeur du produit dans son récipient définitif, lorsque pratique, est considérée comme la méthode préférée pour assurer la stérilité du produit pharmaceutique, les promoteurs doivent soumettre une justification scientifique, s'ils choisissent d'autres méthodes de stérilisation.

En plus de valider le procédé de stérilisation du produit pharmaceutique, le promoteur doit également joindre des rapports sur la validation des procédés de lavage, de traitement, de stérilisation, et de dépyrogénéation des contenants, des dispositifs de fermeture et d'équipement.

5.4.3.4.2 Produits non-stériles

Un exemplaire du protocole de validation des procédés spécifiques au produit pharmaceutique doit être fourni. Ce protocole doit :

- identifier les étapes critiques, l'équipement et les paramètres de procédé qui peuvent affecter la qualité du produit pharmaceutique;
- définir les paramètres de test, les plans d'échantillonnage, les procédures analytiques et les critères d'acceptation;
- confirmer que trois lots consécutifs fabriqués à l'échelle de production totale seront validés.

Si les études de validation des procédés ont déjà été effectuées, un exemplaire du rapport de validation doit être joint à la PADN.

- **Note :** Pour obtenir plus de renseignements sur les protocoles de validation des procédés, consulter les *Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques* (GUIDE-0029) de l'Inspectorat de DGPSA.

5.4.3.5 Contrôle des excipients

5.4.3.5.1 Spécifications

La présentation doit inclure les spécifications pour tous les excipients, y compris les matériaux qui ne constituent pas le produit pharmaceutique (p. ex., solvants, azote, silicone des bouchons, etc.). Ces spécifications doivent être élaborées de manière à s'assurer que le comportement des caractéristiques de qualité du produit pharmaceutique soit maintenu aussi bien dans les lots servant aux études de bioéquivalence que dans ceux obtenus en cours de production à pleine échelle.

Si les excipients sont conformes à une monographie officinale visée à l'annexe B, il est acceptable de fournir une déclaration indiquant que l'excipient sera testé selon cette norme. Il n'est pas nécessaire de reprendre les tests et les critères d'acceptation décrits dans la norme. S'il n'existe pas de monographie dans l'annexe B qui s'applique à un excipient, ou s'il en existe une et que l'excipient en

question est soumis à des tests supplémentaires ou à des limites plus rigoureuses, il suffit de fournir une copie des spécifications.

5.4.3.5.2 Procédures analytiques et validation

Des copies de l'énoncé des procédures analytiques et des rapports de validation, le cas échéant, doivent être fournies pour les tests effectués en plus de ceux décrits dans la monographie visée par l'annexe B, ainsi que pour tous les tests menés sur les excipients pour lesquels il n'existe pas de monographie dans l'annexe B.

5.4.3.5.3 Justification des spécifications

Une justification doit être fournie pour les tests et les critères d'acceptation supplémentaires à ceux décrits dans une monographie visée à l'annexe B, ainsi que pour tous les tests prévus dans les spécifications menés sur les excipients pour lesquels il n'existe pas de monographie dans l'annexe B.

5.4.3.5.4 Excipients d'origine animale

Pour les excipients d'origine animale, le promoteur doit produire ici des renseignements sur les agents adventifs, y compris les sources, les spécifications, les descriptions des tests effectués et les données sur la sécurité virologique. Pour les excipients provenant de sources qui risquent de transmettre des agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), le promoteur doit fournir une lettre d'attestation confirmant que la substance pharmaceutique d'origine animale est exempte de ces agents et doit aussi fournir une documentation à l'appui de la lettre.

5.4.3.5.5 Excipients nouveaux

En ce qui concerne les excipients utilisés pour la première fois dans un produit pharmaceutique ou administrés par une nouvelle voie, les promoteurs doivent fournir tous les renseignements sur la fabrication et la caractérisation de ces excipients, en plus de ceux exigés dans les quatre sous-sections précédentes. Des références croisées aux données d'innocuité clinique peuvent être fournies à titre d'éléments justificatifs.

5.4.4 Contrôle du produit pharmaceutique

5.4.4.1 Spécifications

Des spécifications réglementaires proposées des tests sur la libération et la durée de conservation du produit pharmaceutique doivent être fournies. Les spécifications consistent en une liste des tests, des références à des procédures analytiques et des critères d'acceptation qui sont des limites numériques, des étendues (intervalles de variation) de valeurs ou d'autres critères des tests décrits. Elles établissent un ensemble de critères que doit satisfaire le produit pharmaceutique pour être accepté aux fins de son utilisation projetée. « Conforme aux spécifications » signifie que le produit pharmaceutique, lorsqu'il est testé

conformément aux procédures analytiques mentionnées sur la liste, répond aux critères d'acceptation. Les spécifications sont des normes de qualité critiques proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités réglementaires comme conditions d'approbation. La justification des spécifications doit être basée sur les lots utilisés dans les études de bioéquivalence, puisque le comportement des caractéristiques de qualité doit être identique dans les lots avant et après l'approbation.

Le promoteur et la compagnie responsable des tests de libération au Canada, si différente du promoteur, doivent fournir une copie de la spécification du produit pharmaceutique, datée et signée par la personne autorisée (p. ex., le responsable du contrôle de la qualité), ainsi que le numéro de référence, la version et la date à des fins de contrôle de la version. La norme déclarée peut être extraite d'une monographie de pharmacopée visée à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*, une norme du fabricant (ou maison), une norme prescrite (p. ex., Normes canadiennes des drogues, Titre 6, *Règlement sur les aliments et drogues*) ou une norme reconnue.

Bien qu'une monographie de pharmacopée visée à l'annexe B puisse exister, le promoteur peut choisir une norme du fabricant en autant qu'elle soit conforme à l'article C.01.011 du *Règlement sur les aliments et drogues*. La conformité à cet article signifie que les critères d'acceptation pour la puissance et la pureté (c.-à-d. les limites d'impuretés spécifiées) sont aussi rigoureux que les critères d'acceptation les plus strictes énoncés dans les monographies de pharmacopées visées à l'annexe B. Si la PADN porte sur un produit pour lequel il n'existe pas de monographie de pharmacopée dans l'annexe B, le promoteur doit utiliser une norme reconnue et l'étiquetage du produit n'affiche aucune norme.

Les tests de détermination de l'apparence, d'identité et de dosage biologique de l'ingrédient médicinal, ainsi que la détermination des produits de dégradation sont standards pour toutes les formes posologiques. Les autres tests à inclure aux spécifications dépendent de la forme posologique et de la voie d'administration. Des limites proposées pour les produits de dégradation qui dépassent de 1% les seuils de qualification de la VICH peuvent être acceptées par comparaison au PRC, comme il est mentionné à la sous-section 5.3.4 ou dans la ligne directrice de la VICH, *Impuretés dans les produits médicaux vétérinaires* (LD 11 de la VICH), Annexe II, *Arbre de décisions des études d'innocuité*.

5.4.4.2 Procédures analytiques

Le promoteur doit joindre une copie de l'énoncé des procédures analytiques d'essai proposées pour le produit pharmaceutique. Il n'est pas nécessaire de fournir des copies des procédures analytiques de monographies de pharmacopées de l'annexe B, à moins que les procédures ne soient modifiées. Les procédures d'analyses chromatographiques doivent comporter des tests de pertinence de système (TPS). En ce qui concerne les procédures de CLHP et de CG, le TPS doit porter, au minimum, sur la résolution et la précision (minimum de cinq réplicats), mais il peut également comprendre des tests sur le nombre de plaques théoriques et le facteur d'étalement. Pour les procédures de CCM, le TPS peut porter sur la

confirmation de la sensibilité et de la séparation des composantes. Pour mieux comprendre les détails, les définitions et la conception des tests de pertinence des TPS, les promoteurs sont invités à consulter la pharmacopée USP, *General Chapter <621> Chromatography*, publiée annuellement dans les monographies de l'USP.

5.4.4.3 Validation des procédures analytiques

Des exemplaires des rapports de validation des procédures analytiques proposées pour les tests du produit pharmaceutique doivent être fournis. Ces rapports doivent comprendre une description du protocole de validation utilisé, les données analytiques pour chacune des caractéristiques de validation, une discussion des résultats obtenus et les conclusions. Le choix des caractéristiques à valider doit être pertinent au type de procédure analytique et aux buts projetés.

Les procédures trouvées dans des monographies de pharmacopée de l'annexe B sont en général partiellement validées, puisque la composition du produit utilisé pour la validation des procédures officinales est différente de la composition (matrice d'échantillons) du produit générique. Si une procédure maison est élaborée pour remplacer une procédure officinale d'essai biologique ou de détermination de produits de dégradation, cette procédure maison doit être entièrement validée et son équivalence à la procédure officinale, démontrée.

D'autres renseignements sur la validation des procédures analytiques sont disponibles dans les lignes directrices de la VICH.

5.4.4.4 Analyse de lots

Les résultats d'analyses de lots doivent être inclus dans la PADN, y compris les certificats d'analyse pour les lots utilisés dans les études comparatives *in vivo* ou *in vitro*, et pour un minimum deux lots pour chaque force. La taille de lot doit être d'au moins 10% de la production à pleine échelle. L'utilisation de méthodes des extrêmes et de la matrice de forces proportionnelles est acceptable. Le numéro, la taille et la force du lot, ainsi que la date et le site de fabrication doivent être mentionnés pour chaque lot analysé. Le promoteur doit aussi présenter les résultats quantitatifs des tests quantitatifs, et les résultats des tests de détermination de l'homogénéité du contenu et de la dissolution, en indiquant, entre autres, les moyennes, les intervalles de variation et l'écart-type relatif (ETR).

5.4.4.5 Justification des spécifications

Une justification des spécifications doit indiquer, entre autres, la raison pour laquelle des tests sont retenus et d'autres exclus. Elle doit aussi comporter une discussion de l'élaboration de la méthode ou des critères d'acceptation, et une explication raisonnée des différences par rapport aux tests, à la méthode et aux critères d'acceptation officinaux. La justification des spécifications doit être basée sur les résultats d'analyses des lots utilisés dans les études de bioéquivalence, puisque le comportement des caractéristiques de qualité doit être le même avant et après l'approbation des lots.

5.4.5 Emballage

5.4.5.1 Description et spécifications

Une description, comprenant les matériaux d'emballage et les spécifications, doit être fournie dans la présentation pour chacune des composantes d'emballage primaires qui entrent en contact direct avec le produit pharmaceutique et des composantes d'emballage secondaires fonctionnelles qui servent à protéger le produit ou à l'administrer. Les tests à inclure aux spécifications dépendent des matériaux d'emballage, mais ils doivent normalement comprendre un test d'identité spécifique tel qu'une spectrographie IR et des tests sur le comportement de caractéristiques telle l'épaisseur.

5.4.6 Stabilité

La présentation doit fournir les résultats des tests de stabilité menés pour déterminer comment la qualité d'un produit pharmaceutique varie avec le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux, tels que la température, l'humidité et la lumière, ainsi que des renseignements sur les conditions recommandées d'entreposage et la durée de conservation basés sur ces résultats.

5.4.6.1 Études accélérées et à long terme

Le promoteur doit joindre un protocole de stabilité dans lequel il décrit les conditions d'entreposage étudiées et fournir des renseignements sur les conditions d'études accélérées et à long terme, les moments auxquels se fait le prélèvement des échantillons servant aux analyses et les tests à effectuer. Les résultats doivent être fournis pour un minimum de deux lots de chaque force pour chaque système contenant-fermeture proposé. Des méthodes des extrêmes et de la matrice peuvent être utilisées, si elles sont justifiées au plan scientifique. Par exemple, si le produit pharmaceutique a une formulation commune (compressée pour donner des comprimé à poids différents) pour un certain nombre de forces, il est nécessaire de mener des études de stabilité sur au moins un lot de chaque force. Au moment du dépôt de la PADN, les données obtenues sur une période minimale de six mois dans les conditions d'études à long terme et accélérées devront être fournies dans cette sous-section.

Normalement, les études à long terme doivent être faites dans des conditions de température de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et HR de $60\% \pm 5\%$, et les études accélérées, à $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $75\% \pm 5\%$ HR. Les tests des études à long terme sont en général menés tous les trois mois la première année, tous les six mois la deuxième année, et tous les ans par la suite. Les tests des études accélérées sont normalement effectués au minimum sur trois et six mois, mais il serait approprié de les mener plus fréquemment au cours des trois premiers mois. Si les critères d'acceptation ne sont pas satisfaits à tout moment en cours d'études accélérées, des tests supplémentaires dans des conditions intermédiaires de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et de $65\% \pm 5\%$ HR devront être réalisés.

Les résultats des tests de stabilité doivent être présentés dans des tableaux. Pour chaque lot étudié, les renseignements provenant des études de stabilité doivent comprendre le numéro et la taille du lot, la date de fabrication, la description du système contenant-fermeture, les conditions d'entreposage, les intervalles entre les tests réalisés et proposés, et les tests effectués sur les critères d'acceptation. Chaque format d'emballage, tels que l'emballage-coque et les bouteilles, doit être étudié. Si des procédures analytiques diffèrent de celles décrites à la sous-section 5.4.4.2, elles doivent être décrites et accompagnées de données de validation appropriées.

Toutes les études doivent comprendre des tests d'apparence, de teneur de l'ingrédient actif et des produits de dégradation. Des tests supplémentaires convenant à la forme posologique et à la voie d'administration doivent être ajoutés au besoin. Les résultats quantitatifs des tests quantitatifs doivent aussi être présentés. Certains tests tels que les tests de stérilité, de recherche de particules solides et de détermination des endotoxines bactériennes, n'ont pas besoin d'être effectués à tous les intervalles de tests. Pour les produits qui doivent être reconstitués ou dilués, les résultats de stabilité doivent être fournis pour confirmer la durée de conservation du produit reconstitué ou dilué. Les produits pharmaceutiques contenant des agents de conservation pour prévenir l'oxydation ou l'activité microbienne doivent être étudiés dès le début et à la fin de la durée de conservation proposée pour assurer la protection du produit pharmaceutique. Les résultats de ces études doivent être soumis dans cette sous-section. Lorsque la limite inférieure du test sur l'agent de conservation antimicrobien est inférieure à 90%, des études d'efficacité de l'agent de conservation devraient être menées à la limite inférieure proposée pour la quantité d'agent de conservation.

5.4.6.2 Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées

Les promoteurs doivent décrire les conditions d'entreposage et la durée de conservation proposées du produit pharmaceutique dans chaque système contenant-fermeture commercial en s'appuyant sur les résultats des études de stabilité. Les conditions d'entreposage sont normalement établies à l'intérieur d'une étendue de températures telles que 15°C – 30°C et sont assorties de précautions d'entreposage telles que « Protéger de la lumière » ou « Protéger de l'humidité », selon les résultats des études de stabilité.

5.4.6.3 Engagement à mener des tests de stabilité

Lorsque les données disponibles de stabilité à long terme ne couvrent pas la durée de conservation proposée, les promoteurs doivent promettre de compléter les études de stabilité sur toute la durée de conservation. Si ces études ne sont pas effectuées sur des lots en cours de production à pleine échelle, les promoteurs doivent promettre de soumettre deux lots de production à pleine échelle de chaque force à des études de stabilité, et de fournir leurs protocoles d'études de stabilité dans la présentation. Des méthodes des extrêmes et de la matrice peuvent être utilisées telles que décrites antérieurement, si elles sont justifiées au plan scientifique.

Le promoteur doit s'engager également à établir un programme d'études de stabilité continu du produit et de fournir ses protocoles d'études de stabilité.

5.5 Renseignements supplémentaires

Étant donné que les prémélanges médicamenteux ne sont pas destinés à être administrés directement aux animaux, mais qu'ils sont formulés pour être mélangés aux aliments, les promoteurs doivent satisfaire à des exigences particulières d'études de mélange et de stabilité.

5.5.1 Stabilité des aliments médicamenteux

Les résultats d'études d'au moins deux lots d'aliments médicamenteux sur une période de trois mois à $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ HR et à $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\%$ HR doivent être fournis. L'essai est le seul test typiquement requis. Les tests doivent être menés dès le début et à des intervalles mensuels. Si le pré-mélange doit être incorporé à diverses concentrations aux aliments, des études de stabilité doivent être menées aux niveaux inférieur et supérieur recommandés.

Des tests de titrage doivent être réalisés sur les aliments avant et après la pelletisation, et subséquemment, à des intervalles mensuels jusqu'à concurrence de trois mois. Les promoteurs doivent joindre les données obtenus de ces tests à la présentation. Si des agents d'agglomération sont utilisés, l'étude de trois mois doit porter au minimum sur un aliment en boulettes, avec et sans agent d'agglomération au niveau d'utilisation recommandé.

5.5.2 Étude du mélange

Les substances pharmaceutiques dans les aliments médicamenteux, bien qu'elles ne soient présentes qu'en petites quantités, doivent être uniformément distribuées dans tout l'aliment. Pour déterminer l'homogénéité du mélange, des échantillons doivent être pris aux fins du titrage en divers endroits du mélangeur, à la suite du cycle usuel de mélange. Ces données de titrages doivent être fournies. Il est important de déceler toute tendance à la démixtion ou à la séparation électrostatique, de sorte que des mises en garde appropriées soient ajoutées au « mode d'emploi ».

5.5.3 Prémélanges proposés en vue d'une utilisation concomitante

Pour ce qui est des pré-mélanges recommandés aux fins d'une utilisation concomitante, les présentations doivent démontrer que la méthode analytique utilisée pour le titrage de chaque substance pharmaceutique garde son exactitude et sa précision en présence des autres substances médicamenteuses. Une autre méthode analytique doit être choisie, si les autres médicaments nuisent à l'analyse.

5.5.4 Validation du titrage des aliments

Si un médicament doit être administré sous la forme d'un aliment médicamenteux, les promoteurs doivent joindre une description d'une méthode acceptable d'analyse du médicament en question, lorsqu'il est mélangé aux niveaux recommandés dans les aliments complets typiques. Il faudra inclure les renseignements énumérés ci-dessous :

- Description claire et concise de la méthodologie.
- Normes applicables à la méthode (c.-à-d., récupération, intervalles de variation (étendues) des valeurs analytiques, limites de quantification et de détection, coefficients de variation de répétabilité).
- Points de contrôle critique.
- Concepts expérimentaux et planification statistique.
- Données brutes, chromatogrammes, tracés, résultats calculés, résultats statistiques et contrôle de qualité des méthodes.
- Études d'interférence et documentation.
- Procédures de familiarisation des nouveaux analystes.
- Autre documentation connexe telle que des études de robustesse, procédures de confirmation et de niveau de traces, études conjointes et références.
- Données de stabilité de deux lots ou plus d'aliments médicamenteux complets et typiques aux niveaux recommandés et entreposés sur une période de trois mois à la température de la pièce et à 37°C, si les aliments sont produits sous la forme de pâtées ou de boulettes.

5.5.5 Échantillons

Les promoteurs doivent fournir des échantillons d'analyse décrits ci-dessous :

- Standard de référence de l'ingrédient actif au pourcentage de pureté indiqué sur l'étiquette (une quantité suffisante doit être fournie pour valider la méthode).
- Produit technique (10 g) au pourcentage de pureté indiqué sur l'étiquette.
- Médicament sous sa forme pharmaceutique finie (500 g).

- Aliment médicamenteux sous sa forme finie (pâtes, boulettes ou les deux). Fournir cinq échantillons d'un kilogramme d'aliment pour chaque préparation. Le niveau de l'ingrédient actif doit être vérifié par analyse et la méthode utilisée doit être mentionnée.
- Aliment non-médicamenteux (1 kg). Fournir des échantillons d'aliment non médicamenteux pour chacun des cinq échantillons visés au paragraphe (d) ci-dessus. Les aliments doivent être analysés pour vérifier l'absence de l'ingrédient actif ou d'interférence.

Lorsqu' Agriculture et Agro-alimentaire Canada seront prêts à valider la méthode d'analyse, ils exigeront les échantillons.

5.6 Études de bioéquivalence avec le produit de référence canadien

Dans cette section, le promoteur décrit les études du produit générique proposé dans la PADN comparé au PRC. Lorsque des études de bioéquivalence ont été réalisées à l'appui de la PADN, il suffit de citer en référence le type d'étude effectuée et dans quelle partie de la présentation les résultats peuvent être trouvés. Si le promoteur a demandé une dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo*, il doit fournir dans cette section les données des études comparatives *in vitro* pour établir l'équivalence pharmaceutique.

5.6.1 Dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo*

Pour les produits pharmaceutiques pouvant être admissibles à une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo*, si des données appropriées *in vitro* sont soumises, consulter la sous-section 6.2, *Critères de demandes de dérogation visant les formulations à libération immédiate*.

5.6.2 Équivalence pharmaceutique

Lorsque le promoteur dépose une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo*, il doit soumettre des renseignements satisfaisants sur l'équivalence pharmaceutique du produit. Pour démontrer l'équivalence pharmaceutique, le produit générique et le PRC doivent avoir la même forme posologique et contenir une substance pharmaceutique chimiquement équivalente (même structure chimique et même sel).

La démonstration de l'équivalence pharmaceutique doit s'appuyer sur les renseignements suivants :

1. Comparaison côte à côte des formulations aux plans quantitatif et qualitatif, si les renseignements sur le PRC sont disponibles;
2. Test analytique comparatif de deux lots, au minimum, du produit générique et du PRC utilisant les spécifications pharmaceutiques établies pour le produit générique;

3. Profils comparés d'impureté pour au moins deux lots de la substance pharmaceutique générique, du produit pharmaceutique générique et du PRC déterminés à l'aide d'une méthodologie de spécificité adéquate;
4. Tests supplémentaires comparatifs des solutions portant entre autres sur le pH, la viscosité et la densité spécifique, ou tout autre test pertinent aux fins de comparaison;
5. Données comparées de solubilité de la substance pharmaceutique pour les poudres solubles, les prémélanges médicamenteux et les formules posologiques solides orales à libération immédiate;
6. Études comparatives de dissolution (c.-à-d. temps de dissolution) du produit générique et du PRC pour les poudres devant être administrées en solution;
7. Pour les formules posologiques solides orales à libération immédiate, les promoteurs peuvent utiliser des profils comparés de dissolution dans trois milieux : solution d'HCl 0,1 N ou liquide gastrique simulé sans enzyme, solution tamponnée de pH 4,5 et solution tamponnée de pH 6,8 ou liquide intestinal simulé. En ce qui concerne les produits pharmaceutiques pour lesquels il existe une monographie de la pharmacopée USP, un appareil et une vitesse de rotation spécifiés doivent être utilisés. S'il n'existe pas de monographie USP, il est acceptable d'utiliser la méthode proposée pour le produit générique. Pour appuyer une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo*, 12 unités de dose de chaque produit doivent être utilisées dans les études de dissolution et un nombre suffisant de points d'essais doivent être choisis pour caractériser le profil de dissolution (p. ex., 10, 15, 20 et 30 minutes). Les profils de dissolution sont comparés en utilisant le facteur de similitude (f_2), qui est une mesure de la similarité du pourcentage de dissolution entre deux courbes comme le détermine la formule suivante :

$$f_2 = 50 \cdot \text{LOG} \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

d'où R_t et T_t sont les pourcentages de la quantité dissoute à chaque point.

Les deux courbes de dissolution sont considérées similaires si la valeur f_2 est ≥ 50 . Pour pouvoir utiliser les valeurs moyennes, le coefficient de variation ne doit pas dépasser 20% aux premiers points d'essai et 10% aux autres points d'essai. Si le produit générique et le PRC se dissolvent à $\geq 85\%$ de la concentration indiquée sur l'étiquette dans un temps de ≤ 15 minutes pour les trois milieux de dissolution, la comparaison des profils utilisant le test f_2 n'est pas nécessaire.

5.6.3 **Produit de référence canadien**

Le PRC doit être utilisé dans toutes les études comparatives. Le PRC le plus approprié, et celui qui doit être utilisé s'il est disponible sur le marché, est le premier produit à faire l'objet d'un avis de conformité (AC) basé sur une

présentation de drogues nouvelles (PDN) complète. Si ce produit pionnier n'est plus disponible au Canada, le produit suivant, homologué par un autre fabricant et pour lequel a été émis un AC, peut être utilisé. Lorsque le promoteur décide d'utiliser un produit d'un autre fabricant qui a également été octroyé un AC, la DMV demande au promoteur de communiquer avec Santé Canada pour s'entendre sur l'emploi de ce RPC de remplacement. Le RPC doit avoir une étiquette et un numéro d'identification de médicament (DIN) canadiens et une preuve d'achat au Canada doit être jointe.

5.6.3.1 Utilisation d'un produit autre qu'un PRC

Si les études de bioéquivalence *in vivo* ont été effectuées sur un produit qui n'est pas un PRC, il incombe au promoteur de démontrer que ce produit est équivalent au PRC. La démonstration de l'équivalence doit s'appuyer sur les renseignements suivants :

1. Documentation montrant que le produit autre que le PRC contient le ou les mêmes ingrédients médicinaux dans les mêmes concentrations que ceux du PRC vendu au Canada;
2. Documentation montrant que la vente du produit autre que le PRC est autorisée par une autorité en matière de santé d'un autre pays qui utilise des critères d'évaluation de médicaments comparables à ceux utilisés au Canada;
3. Documentation montrant que le produit autre que le PRC est mis en marché dans le pays d'origine par la même compagnie ou par la même personne morale qui commercialise le même ingrédient médicamenteux de même formule posologique au Canada, ou qui est mis en marché dans le pays d'origine en vertu d'un contrat de licence avec la compagnie ou la personne morale qui commercialise le même produit au Canada;
4. Exemplaires de l'étiquette du produit autre que le PRC à utiliser comme référence et exemplaires de l'étiquette du PRC vendu au Canada;
5. Comparaison qualitative et quantitative côte à côte des formulations, dans la mesure du possible et si les renseignements requis sont disponibles;
6. Certificats d'analyse des deux produits, analysés sur la base des spécifications proposées dans la PADN pour le produit générique;
7. Renseignements sur les tests supplémentaires menés sur les solutions portant, entre autres, sur le pH, la viscosité et la densité spécifique ou tout autre test pertinent servant à établir l'équivalence;
8. Profils comparés de dissolution déterminés tels que recommandés au point 7, sous-section 5.6.2, pour les formules posologiques solides orales à libération immédiate; et,
9. Documentation montrant que le produit autre que le PRC a la même apparence que le PRC vendu au Canada en ce qui a trait à la couleur et, dans le cas des comprimés à libération immédiate, a les mêmes forme, taille, poids et type d'enrobage.

6. Partie II, Exigences cliniques – Études de bioéquivalence

Cette partie du présent document fournit une orientation sur la tenue d'études de bioéquivalence *in vivo* en vue d'enregistrer, auprès de la DMV, diverses versions génériques de médicaments vétérinaires homologués, canadiens et non brevetés, ou de préparer d'autres présentations, lorsque des études de biodisponibilité comparative sont requises.

Les promoteurs sont encouragés à rencontrer la DEC lors d'une conférence pré-soumission et/ou de soumettre leurs protocoles d'études à la DEC pour obtenir des renseignements sur les exigences spécifiques à satisfaire, avant de mener des études de biodisponibilité comparative ou de bioéquivalence.

6.1 Bioéquivalence

La bioéquivalence est démontrée lorsque le taux et l'étendue d'absorption de deux formulations de drogues (test et référence considérés comme équivalents pharmaceutiques), sont suffisamment proches, à l'intérieur de limites préalablement établies, lorsqu'elles sont administrées dans les mêmes conditions expérimentales. Le principe sous-jacent est que ces produits sont équivalents au plan thérapeutique s'il existe entre eux une bioéquivalence et qu'ils sont, par conséquent, interchangeable dans des conditions cliniques.

Les études de bioéquivalence sont principalement des études de base menées à l'appui de PADN portant sur des médicaments vétérinaires génériques, dont l'équivalence pharmaceutique à un PRC a été confirmée, et qui permettent d'éviter les études d'innocuité et d'efficacité (voir l'article C.08.002.1 (1) du *Règlement sur les aliments et les drogues*).

Les études de bioéquivalence peuvent également servir à appuyer une présentation de drogue nouvelle (PDN) ou un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) en vue d'autoriser une nouvelle forme posologique, une nouvelle voie d'administration, une nouvelle force ou une modification importante faite durant la fabrication, qui pourrait potentiellement influencer le taux et l'étendue d'absorption de l'ingrédient actif de formulations nouvelles ou déjà approuvées.

Puisque les études de bioéquivalence permettent de démontrer une innocuité pour les animaux, comparable à celle d'un produit de référence mais uniquement pour ce qui est de l'ingrédient actif, les différences dues aux excipients et aux spécifications du produit peuvent entraîner une irritation des tissus et d'autres effets indésirables. Par conséquent, il est possible que les promoteurs de nouvelles formulations doivent satisfaire aux exigences relatives à l'innocuité pour les animaux en fournissant des données d'études supplémentaires d'innocuité et/ou des justifications scientifiques pertinentes.

Il est recommandé que les études de bioéquivalence soient menées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ou aux bonnes pratiques cliniques (BPC), comme il est décrit dans les *Séries sur les principes de bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces bonnes pratiques* de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) ou dans la LD 9, *Consensus Guideline*, de la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits médicinaux vétérinaires (VICH).

6.2 Critères de dérogations concernant les formulations à libération immédiate

6.2.1 Quand les études de bioéquivalence pourraient ne pas être nécessaires

En général, les études de bioéquivalence sont nécessaires pour démontrer *in vivo* une différence acceptable mais limitée du taux et de l'étendue d'absorption d'un médicament entre le produit à expérimenter (test) et le produit de référence quand ceux-ci sont administrés à la même dose molaire et dans les mêmes conditions expérimentales. Toutefois, dans certaines circonstances, les promoteurs peuvent demander une dérogation de l'obligation de mener des études de bioéquivalence *in vivo* d'un ingrédient médicinal simple à libération immédiate considéré comme l'équivalent pharmaceutique au produit de référence, si une justification scientifique est fournie et accompagnée de données *in vitro* pertinentes. Les études de bioéquivalence *in vivo* ne sont en général pas nécessaires, si le produit satisfait à une ou plusieurs des conditions suivantes :

1. Les **formulations sont identiques** et la biodisponibilité de la formulation de référence est adéquatement démontrée chez les espèces animales cibles. Cette condition s'applique principalement aux formulations génériques produites par le fabricant qui fabrique le produit de référence (même source de l'IPA et processus de fabrication). Cela inclut également les produits reformulés par le même fabricant qui sont identiques au produit original sauf pour les agents colorants, les aromatisants et les agents de conservation, reconnus comme n'ayant aucun effet sur la biodisponibilité.
2. Le produit doit être administré en **solution parentérale aqueuse** (intraveineuse [i.v.], intramusculaire [i.m.], sous-cutanée [s.c.]) et contient la même concentration du même ingrédient et les mêmes excipients que le produit de référence (des différences au niveau des agents tampons et/ou des agents de conservation par rapport au produit de référence peuvent être acceptables). Le pH et la densité de la solution doivent être identiques au produit de référence. Le produit ne doit pas causer d'irritation significative dans les tissus au site d'injection (s.c. et i.m.) qui pourrait influencer le taux et l'étendue d'absorption de l'ingrédient actif, et le volume maximal de la dose injectable au site d'injection doit être le même que pour le produit de référence.
3. Le produit doit être administré en **solution orale aqueuse** et doit contenir la même concentration du même ingrédient actif et la même ou essentiellement la même concentration des mêmes excipients que le produit de référence, et les excipients ne doivent pas être reconnus comme ayant un effet sur le temps de transit gastro-intestinal (par ex., sorbitol, mannitol), l'absorption (p. ex., surfactants ou excipients qui peuvent influencer le transport des protéines), la solubilité (p. ex., les co-solvants), la perméabilité de la membrane et le métabolisme du médicament, et/ou ne désactive pas l'ingrédient actif. Des exceptions pourraient être justifiées dans le cas d'agents colorants ou aromatisants qui ne sont pas connus pour modifier les caractéristiques d'absorption du médicament.

4. Le produit doit être administré en forme posologique orale solide à libération immédiate de **forces multiples proportionnelles**, et le promoteur a fourni des données de bioéquivalence *in vivo* (produit générique) ou des données exhaustives d'innocuité clinique et d'efficacité (produit innovateur), démontrées à la dose proposée la plus élevée sur l'étiquette et toutes les conditions suivantes sont satisfaites :
 - (a) Les forces posologiques ne diffèrent que par la masse du ou des ingrédients actifs;
 - (b) L'ingrédient actif est connu pour sa pharmacocinétique linéaire;
 - (c) Toutes les formulations ont une composition qualitative identique;
 - (d) Le rapport entre les concentrations de l'ingrédient actif et les excipients est identique pour toutes les différentes forces (formulations proportionnelles);
 - (e) Les profils de dissolution pour toutes les différentes forces sont jugés similaires (voir la sous-section 5.6.2, *Équivalence pharmaceutique*, paragraphe 7).
5. Le produit est une **solution topique de formulation simple de Catégorie I** (dermale, ophtalmique, otique et nasale) à effets thérapeutiques uniquement localisés (non systémiques).
6. Le produit doit être administré sous forme d'une **solution anesthésique volatile par inhalation**.

Les promoteurs désireux de déposer une demande de dérogation sont encouragés à consulter la DMV pour prendre conseils sur la pertinence de la demande et les exigences spécifiques relatives au produit proposé, lors d'une conférence pré-soumission, c'est-à-dire avant de déposer une telle demande. Une demande de dérogation devrait être accompagnée d'un résumé des données d'appui *in vitro* (incluant les profils de dissolution – voir les sous-sections 5.6.2 et 6.4), les certificats d'analyses, et une comparaison côte à côte des ingrédients médicinaux et non-médicinaux du produit à expérimenter et du produit de référence, en guise des parties III et IV de la *Ligne directrice à l'intention de l'industrie: Préparation des présentations de drogues nouvelles vétérinaires*.

6.3 Conduite d'études de bioéquivalence *in vivo*

6.3.1 Considérations générales

6.3.1.1 Sélection du produit de référence

Le PRC choisi, comme le définit l'article C.08.001.1 du *Règlement sur les aliments et les drogues*, doit être le produit original pionnier et non breveté (aussi appelé innovateur), actuellement homologué et commercialisé au Canada, pour les mêmes indications (allégations et espèces animales cibles). Le produit doit contenir le ou les mêmes ingrédients actifs, dans les mêmes concentrations que le

produit générique. Si le produit pionnier n'est plus disponible, le prochain produit équivalent générique peut être utilisé, à condition qu'il soit commercialisé au Canada.

Si les études de bioéquivalence sont menées dans une autre juridiction réglementaire, le PRC doit être choisi comme produit de référence. Un produit de référence homologué à l'étranger peut être utilisé; toutefois le promoteur doit fournir la preuve que la formulation de ce produit de référence est qualitativement et quantitativement la même que celle du produit homologué par la DMV, y compris la même puissance et conformité officinale ou d'autres normes applicables d'identité, de force, de qualité et de pureté (et le cas échéant, la même uniformité de contenu), de temps de désintégration et de vitesse de dissolution (voir la sous-section 5.6.3).

Le promoteur doit fournir des certificats d'analyse pour confirmer que les lots du test et du produit de référence utilisés dans les études de bioéquivalence satisfont aux spécifications du produit. Le promoteur doit en outre soumettre une preuve d'achat du PRC (photocopie de l'étiquette du PRC ou facture d'achat), et indiquer le DIN, la date de péremption, le numéro du lot, le nom du produit et le nom du fabricant.

La formulation du produit à expérimenter (test) utilisée dans les études de bioéquivalence doit être la même que la formulation finale qui sera commercialisée.

6.3.1.2 Sélection des espèces

Pour réduire au minimum la variabilité non attribuable aux différentes formulations du médicament, les animaux choisis doivent être sains au plan clinique et doivent provenir d'un groupe homogène (âge, race, poids, états hormonal et nutritionnel, niveau de production, etc.). La variation de poids entre les animaux doit être minimale afin que la même dose totale puisse être administrée à tous les sujets.

Étant donné que l'espèce choisie peut être un facteur qui risque d'avoir un effet sur la formulation pharmaceutique, les études doivent être menées sur chaque espèce majeure indiquée sur l'étiquette et pour lesquelles le produit de référence est homologué.

Si le médicament doit être utilisé chez des espèces mineures, il pourrait être suffisant de démontrer la bioéquivalence chez une espèce majeure pertinente, si les conditions suivantes sont remplies :

- Seules les espèces qui présentent des différences physiologiques mineures (p. ex., bovins et moutons) n'ayant pas d'effets importants sur l'absorption du médicament sont considérées; et
- La bioéquivalence est confirmée chez l'espèce majeure cible par une étude des concentrations sanguines, plutôt que par une étude pharmacologique ou clinique.

Les sujets expérimentaux ne doivent pas avoir été traités pendant au moins deux semaines ou plus avant d'entamer les études, selon la demi-vie biologique des ingrédients actifs du médicament utilisé.

6.3.1.3 Sélection des doses

Les études de bioéquivalence sont effectuées à la même dose pour le produit à expérimenter et pour le produit de référence. Il s'agit de la dose approuvée la plus élevée mentionnée sur l'étiquette du produit de référence, pour lequel le promoteur a démontré, en faisant appel à des sources de références bibliographiques ou à une étude pilote, une cinétique linéaire. Dans le cas des études de concentrations sanguines, cette règle s'applique aussi bien aux produits dont l'étiquette ne porte qu'une seule allégation, qu'aux produits dont l'étiquette mentionne plusieurs allégations qui font allusion à différentes actions pharmacologiques (allégations thérapeutique et de production).

Pour les médicaments présentant une grande marge de sécurité et une cinétique linéaire bien documentées, il est aussi possible de mener des études de bioéquivalence *in vivo* à une dose plus élevée (deux à trois fois la dose la plus élevée approuvée sur l'étiquette) dans le but d'obtenir des concentrations sanguines mesurables et éviter de couper ou de réduire en poudre des comprimés non sécables; pratique considérée inacceptable par la DEC à moins que les comprimés du produit de référence soient sécables et que le dosage par demi-incréments est représentatif des conditions cliniques. Dans ce cas, par contre, des données sur l'homogénéité des comprimés doivent être fournies dans le rapport d'étude.

La puissance des produits à expérimenter et de référence doit être testée avant de mener une étude de bioéquivalence pour s'assurer que les spécifications officinales sont satisfaites. Les puissances des deux produits doivent se situer entre 95 et 105% des concentrations nominales et la puissance déterminée sur les lots de produit à expérimenter et celle déterminée sur les lots de produit de référence ne doivent pas varier entre elles de plus de 5%, puisque la normalisation des puissances est jugée inacceptable par la DEC. Des certificats d'analyse doivent être fournis pour les produits à expérimenter et de référence.

6.3.1.4 Voie d'administration

Comme le stipule le *Règlement sur les aliments et les drogues*, la voie d'administration doit toujours être la même pour le produit générique proposé et le PRC. Lorsque plusieurs voies d'administration sont prévues pour le produit à expérimenter, chacune d'elles doit être testée, puisque les produits innovateurs et génériques doivent être cliniquement interchangeables. Si toutes les voies d'administration ne sont pas testées, les promoteurs sont encouragés à consulter la DEC avant de déposer leur PADN afin de discuter de l'acceptabilité d'un étiquetage partiel (voir la Section 8. Étiquetage).

6.3.1.5 Sujets à jeun et nourris

La nourriture peut améliorer ou entraver l'absorption des ingrédients actifs selon leurs caractéristiques et leur formulation. La nourriture peut augmenter la variabilité inter et intra-individuelle du taux et de l'étendue d'absorption. Par conséquent, l'état à jeun est recommandé dans les études de bioéquivalence de formulations orales à libération immédiate, à moins que l'administration de ces formulations sans nourriture pose un risque pour la sécurité des animaux, ou que l'étiquette du PRC indique que le produit ne doit être administré qu'avec de la nourriture. Les conditions de jeûne et d'alimentation doivent être entièrement décrites dans le protocole d'étude, en accordant une attention particulière à la pharmacocinétique des ingrédients actifs et à la sécurité des animaux.

Les tests sur des sujets à jeun et nourris sont nécessaires pour les produits entériques enrobés et à libération prolongée administrés par voie orale, les médicaments dont la biodisponibilité est influencée par l'administration de la nourriture, et les médicaments à cinétique non linéaire ou à index thérapeutique étroit.

Le protocole d'étude doit contenir une justification scientifique de la décision de mener des études de bioéquivalence à l'état de jeûne et/ou d'alimentation.

6.3.1.6 Critères de retrait de sujets

Des critères détaillés de retrait de sujets d'études de bioéquivalence doivent être décrits *a priori* dans le protocole d'étude et adéquatement justifiés dans le rapport. Les cas aberrants ne peuvent pas être arbitrairement retirés pour resserrer l'intervalle de confiance (IC) de 90% ou rajuster les critères d'acceptation prédéterminés pour des raisons autres que des problèmes cliniques (physiologiques ou pathologiques) ou techniques (erreurs expérimentales définies). Le retrait d'animaux et la suppression de données doivent être déclarés et dûment justifiés. Pas plus de 5% du nombre total de sujets peuvent être retirés d'une étude *in vivo*. Des études de bioéquivalence déséquilibrées (nombre inégal de sujets par groupe) ne sont pas recommandées.

6.3.1.7 Bien-être des animaux

La DEC recommande que les promoteurs consultent les sites Web du Conseil canadien de protection des animaux (CCPA) pour s'assurer que toutes les exigences déontologiques soient satisfaites lors de la réalisation d'études de bioéquivalence *in vivo* à l'adresse www.ccac.ca et www.sciencemag.org/cgi/reprint/312/5774/700.pdf. Un exemplaire du formulaire d'autorisation du Comité de déontologie de l'expérimentation sur les animaux (CDEA) pour chaque pays dans lequel des essais ont eu lieu doit être joint au rapport d'étude.

6.3.1.8 Choix du type d'étude de bioéquivalence

Trois types d'études *in vivo* sont disponibles pour évaluer directement ou indirectement la bioéquivalence entre le produit à expérimenter et le produit de

référence c'est-à-dire l'étude des concentrations sanguines, l'étude pharmacologique et l'étude clinique. Les tests de bioéquivalence doivent être menés selon la méthode la plus appropriée à l'utilisation spécifiée du produit. Une justification du choix du type d'étude de bioéquivalence *in vivo* doit être fournie dans le protocole d'étude.

Pour les trois types d'étude *in vivo*, le promoteur est encouragé à consulter la DEC pour examiner à l'avance le protocole d'étude proposé afin d'éviter de découvrir plus tard que l'étude ne satisfait pas aux exigences légales et réglementaires applicables et pour se renseigner sur les études supplémentaires (p.ex., études de palatabilité, d'irritation des tissus) qui pourraient potentiellement être requises.

6.3.2 Études des concentrations sanguines

Une étude des concentrations sanguines est l'étude de bioéquivalence jugée la plus sensible et la plus précise pour déterminer le taux et l'étendue d'absorption d'un médicament. Dans la mesure du possible, elle doit être préférée aux études pharmacologiques et cliniques, surtout lorsque les concentrations de médicaments peuvent être mesurées directement dans le sang.

Des données de bioéquivalence sont nécessaires pour chaque ingrédient actif présent dans les formulations du produit. Comme le principe actif est plus sensible aux différences entre les formulations, il est acceptable que des études de bioéquivalence soient basées uniquement sur le principe actif. Dans certains cas, cependant, la détermination d'un métabolite peut se révéler nécessaire (au lieu du principe actif), si par exemple, la concentration du principe actif est trop petite pour être mesurée avec exactitude dans le sang (p. ex., difficulté majeure posée par la méthode analytique, produit instable dans la matrice biologique ou demi-vie d'élimination trop courte du principe actif). Les déterminations de la bioéquivalence basées sur les métabolites doivent être justifiées, sans perdre de vue que le but des études de bioéquivalence est de comparer le comportement *in vivo* du produit à expérimenter et celui du produit de référence.

6.3.2.1 Considérations concernant la conception d'études

1. Études à dose unique

Une étude à dose unique menée à la dose la plus élevée indiquée sur l'étiquette du produit de référence est en général recommandée pour démontrer la bioéquivalence. L'étude doit être conçue de manière à ce que l'effet de la formulation soit différent des autres effets. Une étude croisée à deux périodes et à deux séquences est recommandée, parce qu'elle élimine une source majeure de variabilité (différences entre les sujets testés du taux d'absorption, de la clairance et du volume de distribution de l'ingrédient actif). La répartition des sujets par séquences de traitement doit être aléatoire et le schéma de répartition aléatoire doit être fourni dans le protocole d'étude.

Lorsque la durée de la période de lavage (washout) est incompatible avec une étude croisée (par ex., substances de très longue demi-vie ou études menées sur

des animaux en croissance), ou lorsque l'échantillonnage de sang est limité (p. ex., dindonneaux, poussins, poissons), une étude de groupe en parallèle peut être envisagée; d'autres types d'études peuvent être acceptables. Le choix du type d'étude doit être justifié dans le protocole d'étude.

2. Études multi-doses

Les études à dose unique sont préférables parce qu'il est plus difficile de détecter des différences de taux d'absorption entre deux formulations quand l'ingrédient actif s'est accumulé. Les études multi-doses doivent être scientifiquement justifiées et envisagées si, par exemple, la sensibilité du test est inadéquate pour une quantification exacte de l'ingrédient actif à l'aide de la méthode d'analyse choisie après une administration de dose unique, ou pour un produit pharmaceutique de pharmacocinétique complexe (p. ex., formes posologiques à libération modifiée, cinétique non linéaire), en plus d'études à dose unique.

3. Sélection du nombre de sujets

Le nombre de sujets doit être approprié pour mener des analyses statistiques et être soigneusement estimé et justifié dans le protocole d'étude. Les études pharmacologiques et cliniques nécessitent en général plus de sujets que les études de concentrations sanguines. Des études pilotes ou des renvois à des références bibliographiques scientifiques sont recommandées pour estimer le nombre approprié de sujets à utiliser dans les études de base *in vivo* de bioéquivalence.

Les promoteurs sont encouragés à consulter Hauchke, D et al, 1999. *Sample size determination for proving equivalence based on the ratio of two means for normally distributed data*. *Statistics in Medicine*, 18: 93-105, pour de plus amples renseignements sur la façon de déterminer le nombre approprié de sujets pour les études de bioéquivalence *in vivo*.

Les études de bioéquivalence non réussies peuvent servir d'études pilotes pour concevoir des études de bioéquivalence *in vivo* plus appropriées. Les résultats d'études non réussies ne devraient pas être regroupés avec des données nouvellement générées pour augmenter la taille de l'échantillon. La mise en commun des données ne devrait être réalisée que dans des conditions statistiques strictes d'une « analyse séquentielle » et l'évaluation intermédiaire de l'ensemble des données doit être planifiée *a priori*.

6.3.2.2 Considérations pharmacocinétiques

1. Temps d'échantillonnage

Le nombre de temps d'échantillonnage dépend de la courbe du profil concentration-temps et de la variabilité prévue des données de biodisponibilité, y compris la variabilité pharmacocinétique (PC), l'erreur due au test et les différences de cinétique d'absorption entre le produit à expérimenter et le produit de référence. Une étude pilote ou un renvoi à des sources de références bibliographiques scientifiques peut être nécessaire pour déterminer les temps et la durée d'échantillonnage appropriés, selon la disposition du médicament.

Pour les formulations à libération immédiate, la période d'échantillonnage doit permettre de définir adéquatement la concentration maximale, et l'étendue d'absorption et d'élimination en échantillonnant au moins trois demi-vies terminales au-delà du temps maximum de concentration (T_{max}). Pour les formulations à libération modifiée, la durée de l'échantillonnage doit être suffisamment longue pour couvrir la phase d'absorption entière associée aux produits à expérimenter et de référence.

Les temps d'échantillonnage doivent être les mêmes pour le produit à expérimenter et le produit de référence afin d'effectuer une analyse statistique adéquate.

2. Période de lavage (washout)

La durée de la période de lavage dans une étude croisée doit être approximativement égale à 10 fois la demi-vie terminale pour que 99% de la dose administrée soit éliminée du corps. Si des modèles cinétiques plus complexes sont envisagés, p. ex., pour des ingrédients actifs auxquels ont été assignées de plus longues périodes de retrait à cause de la durée prolongée de la fixation tissulaire ou pour des ingrédients actifs susceptibles de causer des effets physiologiques résiduels, la période de lavage doit être rajustée en conséquence.

6.3.2.3 Paramètres de base des études de concentrations sanguines

En général, dans les études à dose unique, l'aire sous la courbe (ASC_{0-LQ} ou ASC_{0-t} et ASC_{0-INF}), la concentration maximale (C_{max}) et le T_{max} doivent être déterminés puisque la bioéquivalence dépend de ces paramètres pharmacocinétiques (PC) de base (clés). Dans les études multidoses, la bioéquivalence est établie en estimant l'aire sous la courbe (ASC_{0-τ}), la concentration maximum à l'équilibre (C_{max,ss}), la concentration minimum à l'équilibre (C_{min,ss}; généralement trois valeurs séquentielles de C_{min} sont comparées pour confirmer l'atteinte de l'équilibre) et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale à l'équilibre (T_{max,ss}). Pour éviter une interprétation biaisée, il faut baser les comparaisons des paramètres PC sur les données générées plutôt que sur les données ajustées.

La comparaison de la valeur estimée non-infinie, soit ASC_{0-LQ} ou ASC_{0-t}, du produit à expérimenter et du produit de référence fournit une approximation la plus proche de la mesure d'incertitude (variance) et de la biodisponibilité relative liée à ASC_{0-INF} (soit la biodisponibilité optimale du produit estimée à l'infini), en autant que la durée du temps d'échantillonnage est suffisamment longue pour démontrer que $ASC_{0-LQ}/ASC_{0-INF} \geq 0,80$ pour chaque sujet. Le rapport d'étude doit inclure les résultats de ASC_{0-LQ}/ASC_{0-INF} individuels.

6.3.2.4 Analyse statistique

Pour confirmer la bioéquivalence entre produits, les paramètres de base doivent être associés à un intervalle de confiance (IC) de 90%, contenu dans un ensemble de limites acceptables. Cette méthode est équivalente à une procédure de deux tests unilatéraux basée sur une hypothèse nulle de bio-inéquivalence à un niveau

de signification de 5%. Un test d'Analyse de Variance (ANOVA) est nécessaire pour estimer la variance d'erreur nécessaire au calcul de l'IC de 90%, tout en tenant compte des sources de variation qui peuvent raisonnablement avoir un effet sur la variable de réponse telle que la formulation, la période, la séquence testée contre les effets de séquence nichée chez l'animal, et le cas échéant, les effets dus au sexe et au couple sexe-formulation. La présence d'un effet de séquence statistiquement significatif peut être résolue en changeant adéquatement le protocole d'étude pour minimiser cet effet ou la première période de l'étude croisée pourrait être analysée en tant qu'étude en parallèle, à condition que la puissance statistique soit toujours adéquate pour ce type d'étude.

Les promoteurs doivent fournir dans le rapport d'étude les tables ANOVA (y compris toutes les valeurs p) et les statistiques sommaires telles que les moyennes, les médianes, les moyennes géométriques, les concentrations minimales et maximales, et les coefficients de variations.

Pour obtenir plus d'information sur les calculs des IC à 90% et les exigences statistiques, les promoteurs sont encouragés à consulter la *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie A : Formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques*, de Santé Canada, et *Guidance for Industry #35: Bioequivalence Studies*, United States Federal Drug Administration (FDA), du Center for Veterinary Medicine (CVM).

6.3.2.5 Intervalles d'acceptation de bioéquivalence pour paramètres PC

Les équations suivantes peuvent être utilisées pour calculer les limites inférieures et supérieures de l'IC de 90% pour ASC_{0-INF} , ASC_{0-t} et C_{max} estimés à partir des données transformées en log naturel résultant d'une étude croisée:

$$L = (\text{moyenne } \ln X_T - \text{moyenne } \ln X_R) - t_{n_A+n_B-2; 0.05} \cdot s \left[\frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right) \right]^{0.5}$$

$$U = (\text{moyenne } \ln X_T - \text{moyenne } \ln X_R) + t_{n_A+n_B-2; 0.05} \cdot s \left[\frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right) \right]^{0.5}$$

d'où L est la limite de confiance inférieure, U est la limite de confiance supérieure, T et R sont le produit à expérimenter et le produit de référence, respectivement, n_A et n_B sont les tailles d'échantillon des produits à expérimenter et de référence respectivement, dans chaque période, X est le paramètre de base PC (ASC ou C_{max}), et s est l'estimateur racine carrée de la variance d'erreur σ^2 de la table ANOVA.

Les limites calculées de l'IC pour chaque paramètre sont retransformées (e^L et e^U) pour être exprimé sur l'échelle de mesure originale. Les paramètres PC à tester, la méthode de calcul de l'IC de 90% et les limites de l'IC de 90% doivent être indiquées *a priori* dans le protocole d'étude.

Pour l' ASC et le C_{max} , le critère acceptable est un ratio moyen géométrique (RMG produit à expérimenter/produit de référence) et un IC de 90% entièrement contenus dans les limites de 0,80–1,25 ou 80% à 125%, d'où $(e^L - 1) \times 100$ et $(e^U - 1) \times 100$ sont contenus dans les limites de -20% et +25%.

Il est possible qu'un resserrement de l'intervalle soit nécessaire dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite.

Pour le T_{max}, en général, une évaluation clinique plutôt qu'une estimation mathématique est acceptable. Toutefois, pour les médicaments dépendant du temps (activité pharmacologique rapide ou taux d'absorption rapide), un intervalle absolu de variation doit être choisi en tenant compte du fait qu'une variation de $\pm 20\%$ pour un T_{max} de 10 minutes n'a pas le même impact qu'une variation de $\pm 20\%$ pour un T_{max} de 120 minutes.

Le rapport d'étude doit être suffisamment détaillé pour permettre des analyses PC et statistiques répétables. Si les résultats pour l'un des paramètres PC de base ne sont pas contenus dans ces limites, la bioéquivalence ne peut être confirmée.

6.3.2.6 Validation de la méthode bioanalytique

Les promoteurs doivent décrire des méthodes bioanalytiques bien caractérisées, entièrement validées et documentées pour donner des résultats fiables et bien interprétés. La détermination de la bioéquivalence dépend de mesures fiables, précises et exactes de l'ingrédient actif, de ses métabolites ou des deux, en fonction du temps.

Les principales caractéristiques des méthodes bioanalytiques essentielles pour assurer l'acceptabilité de l'utilité et de la fiabilité des résultats analytiques sont les suivantes :

- (1) Stabilité des solutions de réserve et des produits à analyser dans la matrice biologique, dans les conditions de traitement et au cours de la période complète d'entreposage;
- (2) spécificité;
- (3) exactitude;
- (4) précision;
- (5) LQ; et,
- (6) Fiabilité du système analytique.

La validation de la méthode bioanalytique doit comporter les deux phases suivantes :

1. Phase préalable à l'étude au cours de laquelle la conformité des tests avec les caractéristiques énumérées ci-dessus est vérifiée;
2. Phase d'étude durant laquelle la méthode bioanalytique validée est appliquée à l'examen des échantillons récoltés pendant l'étude de bioéquivalence pour confirmer la validité des déterminations. Une courbe calibrée doit être générée pour chaque produit à analyser dans chaque analyse, et utilisée pour calculer les concentrations des produits à analyser dans les échantillons inconnus. Plusieurs échantillons de contrôle de qualité (QC) préparés (concentrations basse, moyenne et forte) séparément doivent être analysés avec les échantillons récoltés, à des intervalles basés sur le nombre total d'échantillons.

Les échantillons QC (un minimum de six échantillons pour chaque essai analytique par concentration) devraient être congelés avec les échantillons récoltés.

Tous les échantillons obtenus pour le produit à expérimenter et le produit de référence doivent être analysés selon la même méthode et toutes les procédures doivent être exécutées conformément aux procédures normalisées de fonctionnement. Toute modification de la méthode analytique au cours de l'analyse des échantillons peut entraîner la revalidation de la méthode. Les promoteurs doivent déclarer et justifier toutes modifications.

6.3.3 Étude pharmacologique

Les études pharmacologiques sont utilisées lorsqu'un médicament provoque des modifications physiologiques en fonction du temps liées à ses indications d'emploi, lorsque la mesure du taux et de l'étendue d'absorption du médicament dans le sang ne peut pas être effectuée, ou lorsque les concentrations dans le sang ne peuvent servir de critère d'évaluation pour la démonstration de l'efficacité et de l'innocuité du produit pharmaceutique chez les espèces animales cibles (p. ex., médicaments à effet local sans absorption systémique).

La démonstration de la bioéquivalence entre le produit à expérimenter et le produit de référence pour tout effet pharmacodynamique (PD) ne garantit pas la bioéquivalence des autres effets, puisque les courbes de concentration-réponse peuvent être différentes pour différents effets des médicaments. Chaque allégation sur l'étiquette doit faire l'objet d'une étude pharmacologique appropriée.

6.3.3.1 Conception de l'étude

L'évaluation pharmacodynamique détermine l'effet d'un médicament en fonction du temps, de manière analogue à l'évaluation pharmacocinétique des concentrations de médicament dans le sang par rapport au temps. Le moment et la durée du suivi de l'effet et la dispersion adéquate des données sur l'étendue des effets sont importants pour assurer une caractérisation représentative de l'allégation sur l'étiquette.

Si le produit générique contient des excipients qui peuvent causer des irritations dans les tissus ou un ingrédient actif susceptible de provoquer des effets indésirables même si la concentration sanguine n'est pas importante au plan thérapeutique, le promoteur devra fournir des données supplémentaires d'innocuité et/ou d'absorption systémique pour confirmer l'innocuité pour les animaux et/ou confirmer les niveaux de résidus.

6.3.3.2 Sélection des paramètres de base

L'évaluation clinique des paramètres cibles sélectionnés doit être correctement validée et justifiée dans le protocole et le rapport d'étude. Les effets pharmacologiques choisis doivent pouvoir faire l'objet d'une quantification exacte, précise et reproductible. Étant donné que l'évaluation PD impose une caractérisation de l'effet du médicament en fonction du temps, les paramètres de

base pour ce type d'étude sont généralement l'aire sous la courbe effet (ASCE), l'effet maximum (Emax) et le temps correspondant à l'effet maximum (tEmax).

Les promoteurs devraient inclure la preuve que les comparaisons PD ont été générées à l'intérieur de la partie du profil où une exposition inéquivalente peut être détectée, c'est-à-dire pendant la pente.

6.3.3.3 Analyse statistique et intervalles d'acceptation de bioéquivalence

Le nombre de sujets à soumettre à l'étude dépend de la variabilité des paramètres cibles et de l'étendue d'acceptation. Pour avoir une efficacité statistique adéquate, ce nombre de sujets est habituellement plus grand que dans le cas des études de concentrations sanguines. Le promoteur doit donc fournir, dans le protocole d'étude, une justification scientifique appropriée (en faisant appel à des sources de références bibliographiques ou à des études pilotes) du calcul du nombre acceptable de sujets requis.

Les considérations statistiques liées à l'évaluation des paramètres de base PD (ASCE, Emax et tEmax) sont, en principe, les mêmes que pour les paramètres PC correspondants (voir la sous-section 6.3.2.3). Toutefois, l'étendue d'acceptation telle qu'elle s'applique aux études de concentrations sanguines est en général inappropriée (trop vaste). Par conséquent, les limites doivent être définies *a priori* dans le protocole d'étude, au cas par cas. Le promoteur est encouragé à communiquer avec la DEC, avant de mener ce type d'étude pour discuter des limites acceptables d'intervalle de confiance pour les effets PD des ingrédients actifs à tester.

6.3.4 Étude clinique

Les études cliniques sont utilisées lorsque les concentrations sanguines ne peuvent être mesurées ou ne sont pas pertinentes, et que les effets pharmacologiques ne peuvent être suivis dans le temps. Ces études consistent à comparer le produit à expérimenter au produit de référence et à un produit de contrôle négatif. Elles sont généralement utilisées pour étudier, entre autres, les produits suivants : ectoparasitocides (administration topique), anthelminthiques (administration orale et activité gastro-intestinale *in situ*), médicaments topiques (préparations dermatiques, ophtalmiques, otiques et pour inhalation) et produits intramammaires.

6.3.4.1 Conception de l'étude

Les études cliniques sont en général bien contrôlées, à double insu, basées sur l'utilisation d'espèces animales cibles dans des conditions pertinentes d'alimentation et d'élevage, porteurs de maladies naturellement acquises ou expérimentalement induites. Les études de ce type sont habituellement menées en parallèle avec au minimum trois groupes de traitement (produit de contrôle négatif, produit à expérimenter et produit de référence). Le but du contrôle négatif est de confirmer la sensibilité et la validité de l'étude.

Les paramètres cibles et les réponses à mesurer doivent être basés sur les allégations de l'étiquette du produit de référence. La démonstration de la

bioéquivalence entre le produit à expérimenter et le produit de référence pour une réponse clinique, ne garantit pas la bioéquivalence d'autres réponses cliniques ou effets thérapeutiques. Chaque allégation sur l'étiquette doit être soumise à une étude clinique appropriée. L'évaluation clinique des paramètres cibles sélectionnés doit être correctement validée et justifiée dans le protocole et le rapport d'étude. Au besoin, il peut être approprié d'inclure des critères d'évaluation de l'innocuité dans les essais comparatifs finaux.

Le choix de la dose et de la durée doit refléter l'utilisation clinique courante du produit de référence et la sensibilité expérimentale. Si des études ont été menées à l'étranger, les conditions environnementales (p. ex., climat, élevage en pâturage ou intensif d'engraissement) et médicales (p. ex., sources de parasites ou de bactéries) doivent être similaires à celles du Canada.

Si le produit générique contient des excipients qui peuvent causer des irritations dans les tissus ou un ingrédient actif susceptible de provoquer des effets indésirables, même si la concentration sanguine n'est pas importante au plan thérapeutique, le promoteur devra fournir des données supplémentaires d'innocuité et/ou d'absorption systémique pour confirmer l'innocuité pour les animaux et/ou confirmer les niveaux de résidus.

6.3.4.2 Analyse statistique

Lors du choix du nombre de sujets, il est important de décider si des animaux en enclos ou un animal pris séparément constituent une unité expérimentale appropriée. Lorsque des formulations aux allégations sur l'étiquette subjectives (p. ex., soulagement de la douleur) sont testées, l'unité expérimentale acceptable est l'animal individuel. Le nombre de sujets à soumettre à l'étude dépend de la variabilité des paramètres cibles et de l'étendue d'acceptation. Pour avoir une efficacité statistique adéquate, ce nombre de sujets est habituellement plus grand que dans le cas des études de concentrations sanguines. Le promoteur doit donc fournir, dans le protocole d'étude, une justification scientifique appropriée (en faisant appel à des sources de références bibliographiques ou à des études pilotes) du calcul du nombre acceptable de sujets requis.

Les analyses statistiques sont utilisées pour comparer entre eux les produits à expérimenter et de référence. De plus, une vérification d'hypothèse traditionnelle est effectuée pour comparer séparément les produits à expérimenter et de référence au produit de contrôle négatif. Cette vérification d'hypothèse est effectuée pour s'assurer que l'étude soit d'une sensibilité adéquate pour détecter les différences au moment où elles se manifestent. Si aucune amélioration significative ($p > 0.05$) n'est observée pour le paramètre (c.-à-d. que la moyenne du produit à expérimenter et la moyenne du produit de référence ne montrent ni l'une ou l'autre ou les deux une amélioration significative par rapport à la moyenne du produit de contrôle négatif), l'étude est en général considérée inadéquate pour démontrer la bioéquivalence. Lorsque le produit à expérimenter et le produit de référence sont trouvés supérieurs au produit de contrôle négatif, la détermination de la bioéquivalence est généralement basée sur des critères

d'acceptation préétablis en tenant compte du parcours naturel de la maladie, l'efficacité des traitements disponibles et les paramètres cibles choisis.

Les promoteurs sont encouragés à communiquer avec la DEC avant de mener ce type d'études pour examiner les critères acceptables d'établissement de la bioéquivalence pour les effets cliniques des ingrédients actifs à tester.

Si un contrôle négatif est omis pour des raisons déontologiques ou pratiques, l'omission doit être justifiée dans le protocole d'étude. Dans ce cas, les réponses aux produits à expérimenter et de référence doivent montrer une amélioration statistiquement significative par rapport aux réponses de base.

Si les résultats sont présentés dans un ordre de catégories de données (p. ex., excellent, bon, moyen ou médiocre), des hypothèses non paramétriques d'absence de différence entre le produit à expérimenter et le produit de contrôle négatif, et entre le produit de référence et le produit de contrôle négatif doivent être tentées.

6.4 Tests de dissolution

Les données d'études de dissolution *in vitro* sont en général utilisées pour appuyer des demandes de dérogation à l'obligation de mener des études de bioéquivalence *in vivo* de formes posologiques orales solides à libération immédiate (voir les sous-sections 5.6 et 6.2).

Les études *in vitro* doivent adéquatement prédire la dissolution *in vivo* du produit, c'est-à-dire que les conditions des tests *in vitro* doivent être étroitement liées aux conditions *in vivo*. Un test *in vitro* ne doit pas être utilisé lorsque le temps moyen de dissolution est plus grand que le temps moyen d'absorption, puisque les temps de dissolution longs sont difficiles à extrapoler entre les conditions *in vitro* et *in vivo*.

La méthodologie et l'appareillage conformes aux exigences de la pharmacopée (Ph.Eur, BP, USP, CSP) et les conditions des tests (pH, température, milieu de dissolution, brassage, etc.) doivent être clairement décrits *a priori* dans le protocole d'étude. Les mesures devront être répétées afin de prendre en considération la variation inhérente des méthodes analytiques. Une méthode analytique validée doit être utilisée avec exactitude et précision à l'intérieur de limites établies acceptables. Pour les produits très solubles, il peut être nécessaire, pour établir un profil adéquat, d'échantillonner à intervalles de cinq minutes. Seulement une mesure devrait être considérée après la dissolution de 85% du produit à expérimenter et du produit de référence.

La similarité des profils de dissolution des produits à expérimenter et de référence doit être démontrée statistiquement en utilisant le facteur de similitude (f_2).

Pour en savoir plus sur la conception expérimentale des études de dissolution et les calculs et interprétation du facteur f_2 , voir la sous-section 5.6.2, paragraphe 7.

6.5 Sujets spéciaux

6.5.1 Formulations à libération modifiée

Les formes posologiques à libération modifiée sont des produits pharmaceutiques qui diffèrent des formes posologiques conventionnelles à libération immédiate au niveau du taux auquel le médicament est libéré (désintégration, désagrégation, dissolution, absorption). En raison d'une plus grande possibilité d'augmentation de la variabilité interindividuelle de la biodisponibilité, y compris la possibilité d'une libération massive, d'une augmentation du risque d'effets indésirables tels qu'une irritation gastro-intestinale ou d'une accumulation lorsque le médicament est administré à doses répétées aux intervalles recommandés, le promoteur est encouragé à communiquer avec la DEC pour demander conseils sur les exigences spécifiques à satisfaire avant de mener des études de bioéquivalence pour ce type de formulation posologique.

Souvent, les produits à libération modifiée sont destinés à une utilisation unique et aucune accumulation entre les doses n'est anticipée. Dans ce cas, des données de bioéquivalence de formulations à dose unique suffisent normalement pour démontrer la bioéquivalence entre les produits. Pour les formulations à libération prolongée administrées à doses répétées (pour atténuer les fluctuations en cours de traitement continu ou pour diminuer la fréquence de l'administration) pour lesquelles se fait une accumulation entre les doses, la démonstration de la bioéquivalence doit être basée sur une étude multi-doses (voir les sous-sections 6.3.2.1 et 6.3.2.3), en plus d'études à dose unique effectuées sur des sujets à jeun et nourris.

Pour obtenir plus d'information sur les calculs des IC à 90% et les exigences statistiques, les promoteurs sont encouragés à consulter la *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie B Formes pharmaceutiques orales de médicaments à libération modifiée*, de Santé Canada.

6.5.2 Formulations génériques administrées dans les aliments ou dans l'eau potable des animaux de consommation

Une poudre soluble générique d'un ingrédient médicamenteux simple à utiliser dans de l'eau potable est généralement admissible à une dérogation de l'obligation de mener des études de bioéquivalence *in vivo* sur le principe que le produit est une solution aqueuse orale au moment de l'administration (voir la sous-section 6.2.1).

Pour obtenir une dérogation, les données d'études *in vitro* requises pour les poudres solubles considérées comme équivalentes pharmaceutiques doivent comprendre :

- 1) des données de solubilité pour s'assurer que, avant l'administration, le produit sera en solution dans la gamme des conditions physiques qu'un utilisateur rencontre typiquement lorsqu'il ajoute une poudre soluble à l'eau potable des animaux de consommation et,

- 2) la formulation du produit pour s'assurer qu'il n'y a aucune différence entre le produit générique et le produit de référence susceptible d'affecter le comportement du produit générique en causant un effet pharmacologique direct (p. ex., temps de transit gastro-intestinal modifié, perméabilité de la membrane altérée ou métabolisme du médicament) ou en désactivant l'ingrédient actif (p. ex, agent chélateur).

S'il est démontré qu'un ingrédient actif très soluble dans l'eau, présent dans un prémélange alimentaire générique pour animaux, se dissout rapidement lorsqu'il est exposé à une étendue de valeurs de pH physiologiques représentatives des conditions *in vivo*, il est évident qu'il entrera rapidement en solution dès qu'il sera exposé aux liquides gastro-intestinaux et se comportera comme une solution orale peu après son administration. Par conséquent, la DEC acceptera une demande de dérogation :

- 1) s'il est démontré que le produit est soluble dans une étendue de pH allant de 1,2 à 7,5 (bas, moyen et haut); et,
- 2) si la formulation du produit est similaire afin de s'assurer qu'il n'y pas, dans la formulation générique, d'ingrédients (en incluant la biomasse) qui risque d'affecter le comportement du produit générique en causant un effet pharmacologique direct (p. ex., temps de transit gastro-intestinal modifié, perméabilité de la membrane altérée ou métabolisme du médicament) ou en désactivant l'ingrédient actif (p. ex, agent chélateur).

6.5.3 Modifications de la forme posologique, de la force, de la voie d'administration, de la source de l'ingrédient pharmaceutique actif ou du processus de fabrication

Selon l'article C.08.002.1 (1) du *Règlement sur les aliments et les drogues*, les modifications de la forme posologique, de la force, de la voie d'administration ou des conditions d'utilisation d'un produit générique comparé à un PRC ne satisfont pas aux critères d'admissibilité régissant le dépôt des PADN. Les modifications susmentionnées faites à un produit générique par rapport à un PRC obligent le promoteur à déposer une nouvelle PDN pour un nouveau médicament. Cependant, lorsque les promoteurs proposent des modifications mineures à une formulation ou au procédé de fabrication, ou encore des modifications à une forme posologique, un changement de force ou de voie d'administration pour leurs propres produits innovateurs déjà homologués, les lignes directrices ci-dessus peuvent être utilisées pour confirmer que ces modifications n'affectent pas le taux, ni l'étendue d'absorption du ou des ingrédients actifs. Dans ces cas, le dépôt d'un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) est généralement acceptable.

6.6 Étude de palatabilité

Pour plusieurs formes posologiques, une étude de palatabilité peut s'avérer nécessaire afin d'appuyer une allégation concernant le goût ou la saveur du produit proposé sur l'étiquette. Pour les comprimés à croquer ou les solutions orales aromatisées, par

exemple, les promoteurs devraient fournir une preuve de palatabilité de la formulation proposée chez l'espèce cible.

6.7 Rapport d'étude

Le rapport d'étude de bioéquivalence doit fournir une documentation complète du protocole, de la conduite et de l'évaluation de l'étude de bioéquivalence et de l'étude comparative de dissolution selon la LD 19 de la VICH, *Consensus Guideline*.

L'incidence, la gravité et la durée des réactions indésirables observées au cours des études de bioéquivalence doivent être déclarées dans les rapports d'études joints à la PADN. La probabilité qu'un effet indésirable soit causé par un médicament doit être déterminée par le chercheur principal.

6.8 Données de pharmacovigilance

Le DEC demande aux promoteurs de soumettre un Rapport périodique de pharmacovigilance (RPP) avec leur PADN dans les cas où la formulation proposée est présentement commercialisée dans d'autres pays (voir la ligne directrice 29 du VICH: *Pharmacovigilance of veterinary medicinal products: management of periodic summary update reports (PSUs)*). Si un RPP ne fait pas partie de la PADN, il est possible qu'il soit sollicité dans une Demande de renseignements mineurs (DRM), lors de l'examen de la PADN.

7. Partie III, Exigences relatives à l'innocuité pour les humains

Cette section porte sur les médicaments génériques vétérinaires utilisés chez les animaux de consommation. Elle peut toutefois s'appliquer à d'autres espèces animales, si les médicaments vétérinaires proposés dans les PADN soulèvent des préoccupations concernant la santé humaine. Les évaluations de l'innocuité pour les humains fournies dans les PADN comportent des évaluations de l'innocuité des résidus de médicaments dans les tissus comestibles et les produits alimentaires (lait, œufs et miel) consommés par les humains et, dans certaines circonstances, des évaluations de données d'innocuité toxicologique et microbiologique.

Les promoteurs sont encouragés à consulter la Division de l'innocuité pour les humains de la DMV pour se renseigner sur les exigences relatives aux données d'innocuité pour les humains avant de déposer leurs présentations.

7.1 Études de toxicité sur des animaux de laboratoire

Les données toxicologiques et les doses journalières admissibles (DJA) établies pour les produits de référence canadiens (PRC) servent à évaluer les versions génériques des PRC. Par conséquent, des dérogations sont en général accordées pour ne pas mener d'études de toxicité sur des animaux de laboratoire. Toutefois, dans certaines circonstances, par exemple lorsque de nouveaux renseignements toxicologiques surgissent au sujet de l'innocuité d'ingrédients actifs depuis l'approbation du PRC, il est possible que les promoteurs doivent fournir des données supplémentaires de toxicité pour évaluer l'innocuité de ces médicaments pour les humains.

7.2 Études d'innocuité microbiologique

Les études d'innocuité microbiologique ne s'appliquent qu'aux produits antimicrobiens vétérinaires (p. ex., les antibactériens) et elles font en général l'objet de dérogations pour les produits génériques. Toutefois, la DMV examine régulièrement l'innocuité microbiologique et les risques pour la santé humaine que pose la résistance aux antimicrobiens des produits antimicrobiens déjà homologués. Ainsi, pour ce qui est des médicaments antimicrobiens vétérinaires, il est possible que les promoteurs de médicaments et de produits pharmaceutiques génériques doivent soumettre des données supplémentaires d'évaluation de l'innocuité microbienne. Ces données supplémentaires peuvent porter sur les effets des médicaments antimicrobiens sur la microflore intestinale des humains (p. ex., détermination de la dose journalière microbiologique admissible [DJAM]) et sur les risques pour la santé humaine causés par la résistance aux antimicrobiens. Les données pertinentes pour de telles évaluations sont identiques à celles décrites dans la sous-section 9.2.1, Produits antimicrobiens vétérinaires, *Ligne directrice à l'industrie : Préparation des présentations de drogues nouvelles vétérinaires* (Santé Canada, 2007).

7.3 Études des résidus

Cette section fournit une orientation sur les situations et les conditions dans lesquelles une dérogation à l'obligation de mener des études de déplétion des résidus de

médicament peut être accordée. Il y est également décrit les conditions dans lesquelles des études pertinentes sont exigées. Dans l'ensemble, les renseignements fournis dans la PADN sur les résidus devraient être suffisants pour confirmer ou établir que la période de retrait / période de retenue assignée au produit pharmaceutique générique est identique à celle du PRC.

Les demandes de dérogation à l'obligation de mener des études de déplétion des résidus sont examinées au cas par cas. Lorsqu'un promoteur dépose une telle demande, une évaluation chimique du résidu de médicament visé par la PADN est effectuée pour déterminer si le produit pharmaceutique générique est identique au PRC. Lorsque la dérogation ne peut pas être accordée, il est exigé de mener des études de déplétion des résidus pour confirmer ou établir que la période de retrait du produit générique est la même que celle approuvée pour le PRC.

7.3.1 Situations et conditions dans lesquelles il est possible de déroger aux exigences relatives aux données de déplétion des résidus

Pour certains produits qui ont fait l'objet de dérogation à l'obligation de mener des études d'équivalence pharmaceutique et de bioéquivalence *in vivo*, il n'est pas nécessaire de produire des données de déplétion des résidus pour confirmer la période de retrait assignée au PRC. Consulter les sous-sections 5.6 et 6.2 du présent document sur les exigences à remplir relativement à la dérogation de l'obligation de mener des études d'équivalence pharmaceutique et de bioéquivalence, respectivement. Comme il est mentionné à la sous-section 7.3.2 ci-dessous, il y a des cas pour lesquels des données d'études abrégées de déplétion des résidus peuvent être exigées (voir la sous-section 7.3.3 ci-dessous), même si une dérogation à l'obligation de mener des études d'équivalence pharmaceutique et de bioéquivalence a été accordée pour un produit générique.

Si une bioéquivalence est accordée sur la base de résultats d'études de concentrations sanguines, qui comportent une étude des phases d'absorption, de distribution et d'élimination des ingrédients actifs par rapport au profil de temps et qui utilisent une méthode de test suffisamment sensible pour mesurer les niveaux de résidus dans le sang sur l'ensemble de la période de retrait assignée au PRC, une dérogation à l'obligation de fournir des données de déplétion des résidus peut être accordée sous réserve, en autant que la corrélation entre la déplétion des résidus de médicament dans le sang et dans les tissus ciblés soit connue.

La dérogation à l'obligation de fournir des données sur les résidus peut être également accordée pour les produits de prémélanges médicamenteux ou les formes posologiques orales en poudre soluble qui sont considérées comme équivalents pharmaceutiques aux PRC correspondants.

7.3.2 Situations et conditions dans lesquelles il n'est pas possible de déroger aux exigences relatives aux données de déplétion des résidus

Dans diverses situations, il n'est pas possible de déroger aux exigences relatives aux données de déplétion des résidus. Les descriptions ci-dessous précisent les cas dans lesquels les promoteurs doivent soumettre des données d'études abrégées de

déplétion des résidus (voir la sous-section 7.3.3) ou d'études détaillées de déplétion des résidus (voir la sous-section 7.3.4 ci-dessous).

En général, lorsqu'une dérogation de l'obligation de mener des études d'équivalence pharmaceutique ou de bioéquivalence ne peut pas être accordée, il n'est pas possible d'accorder une dérogation aux exigences relatives aux études de déplétion de résidus. Dans la plupart des cas, des données d'études abrégées de déplétion des résidus seront exigées pour confirmer les périodes de retrait des produits génériques.

Une étude abrégée de déplétion des résidus est généralement exigée pour les formulations de produits suivantes administrées aux animaux de consommation:

- Produits non-aqueux injectables par voies sous-cutanée et/ou intramusculaire;
- Infusion intramammaire chez les vaches tarées;
- Formulations de solutions à verser;
- Implants; et
- Dispositif intraruminal.

Il est possible, pour les produits dont la formulation (p. ex., pH, vecteur, excipients, etc.) diffère de celle du PRC et pour ceux dont la déplétion des résidus pose un problème évident, que des données d'études abrégées de déplétion des résidus visant à confirmer la période de retrait soient exigées, même si le produit générique est considéré l'équivalent pharmaceutique au PRC et une dérogation aux exigences relatives aux études de bioéquivalence *in vivo* a été accordée.

Certains produits pharmaceutiques génériques peuvent exhiber le même profil de disposition plasmatique que le PRC à des concentrations utilisées dans les études de bioéquivalence, mais peuvent se caractériser par une cinétique de disposition tissulaire très différente lorsqu'ils sont suivis jusqu'à la période de retrait du PRC. Dans ces cas, les promoteurs doivent soumettre des données d'études abrégées de déplétion des résidus. De plus, des différences au niveau de l'emplacement des sites d'injection ou une preuve de réaction tissulaire importante au site d'injection peuvent modifier le profil de déplétion des résidus dans les tissus, exigeant ainsi que des données d'études abrégées de déplétion des résidus soient fournies.

Dans les présentations de médicaments génériques, dont les études de déplétion des résidus n'ont pas fait l'objet d'une dérogation, et que l'utilisation du PRC est prévue chez plusieurs espèces d'animaux de consommation, une étude détaillée de déplétion des résidus dans les tissus est généralement exigée pour chaque espèce majeure d'animaux de consommation mentionnée sur l'étiquette. Cela est dû au fait que les données provenant d'études sur une espèce ne peuvent pas être extrapolées et appliquées à d'autres espèces à cause de différences possibles de répartition et de fixation du médicament dans les tissus. Ces différences peuvent transformer une petite variation du taux et de l'étendue d'absorption d'un médicament en une grande variation des concentrations de résidus marqueurs dans les tissus ciblés.

En ce qui concerne les PRC homologués pour des espèces mineures et des espèces majeures, les données d'une étude abrégée de déplétion des résidus chez une espèce majeure mentionnée sur l'étiquette suffisent en général pour confirmer les périodes de retrait pour toutes les espèces mineures pertinentes mentionnées sur l'étiquette.

Dans tous les cas où il n'existe pas de données sur les résidus du PRC, le promoteur doit soumettre des données d'études de déplétion des résidus pour satisfaire aux normes courantes énoncées dans les lignes directrices.

Les promoteurs désireux de raccourcir la période de retrait pour un produit générique doivent fournir des données d'études détaillées de déplétion des résidus à l'appui de cet objectif.

7.3.3 Étude abrégée de déplétion des résidus

Le but d'une étude abrégée de déplétion des résidus est de confirmer la période de retrait d'une version générique d'un PRC.

L'étude doit être menée en utilisant au moins six animaux (représentation égale de chaque sexe) de moyenne et grande taille (p. ex., bovins, porcs, moutons, etc.), 12 oiseaux pour la volaille, 15-20 poissons et 20 animaux laitiers en lactation (p. ex., vaches, chèvres et brebis), traités à l'aide du produit générique à la même dose, et par la même voie et fréquence d'administration recommandées pour le PRC. L'étude doit comprendre un animal témoin (non traité). Les niveaux de concentrations du résidu ou des résidus marqueurs dans les tissus ciblés, s'ils sont connus, à la période de retrait recommandée pour le PRC, doivent être déterminées en utilisant la méthode analytique validée (méthode de régulation).

Une procédure statistique d'un seul point est utilisée pour déterminer la limite supérieure de tolérance des concentrations de résidus avec une confiance de 95% pour 99% des animaux de la population, devant être inférieure à la limite maximale de résidu (LMR) établie pour le PRC à la période de retrait établie.

Dans les cas où les niveaux de résidus dans les tissus ciblés, s'ils sont connus, à la période de retrait établie pour le PRC, dépassent la LMR établie, les promoteurs doivent soumettre des données obtenues à la suite d'une étude détaillée de déplétion des résidus (vois la sous-section 7.3.4 ci-dessous) comme il est décrit dans la sous-section 9.3.2.2.3, Études de déplétion des résidus de médicament, *Ligne directrice à l'industrie : Préparation des présentations de drogues nouvelles vétérinaires* (Santé Canada, 2007).

7.3.4 Étude détaillée de déplétion des résidus

Le but d'une étude détaillée de déplétion des résidus est d'établir une période de retrait pour le produit pharmaceutique générique.

L'étude doit être conduite sur au moins 20 animaux répartis en quatre ou cinq groupes de quatre ou cinq animaux chacun. L'étude doit comprendre au moins un groupe contrôle (animaux non traités). Un groupe d'animaux est abattu à chacun des quatre ou cinq points de tests choisis et distribués par intervalles de temps

appropriés, après la dernière administration du produit à expérimenter. Les tissus comestibles sont ensuite prélevés aux fins d'analyse du résidu marqueur. Pour établir une période de retrait, seul le résidu marqueur dans le tissu ciblé, s'il est connu, doit être analysé.

Pour les périodes de retrait de zéro jour, il faut satisfaire aux exigences relatives aux études de déplétion des résidus pour les présentations de drogues nouvelles (PDN) énoncées à la sous-section 9.3.2.1.2, Études de métabolisme chez les espèces ciblées, *Ligne directrice à l'industrie : Préparation des présentations de drogues nouvelles vétérinaires* (Santé Canada, 2007).

Une procédure statistique doit être utilisée pour calculer la période de retrait et déterminer la limite supérieure de tolérance des concentrations de résidus avec une confiance de 95% pour 99% des animaux de la population, devant être inférieure à la LMR établie.

Il faut souligner que pour satisfaire aux normes courantes des lignes directrices, des données d'études détaillées de déplétion des résidus dans tous les tissus comestibles pourraient être exigées, s'il n'existe pas de LMR dans les tissus autres que dans les tissus ciblés.

7.3.5 Méthodes analytiques

Lors du choix des méthodes analytiques servant à déterminer les niveaux de concentrations des résidus, les promoteurs doivent, de préférence, opter pour la méthode déjà approuvée. Si une méthode d'analyse autre que la méthode approuvée est utilisée, les promoteurs du produit générique doivent soumettre des données de validation de leur méthode en tenant compte des exigences relatives à la méthodologie analytique décrites à la sous-section 9.3.2.2, Études de résidus, *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation des présentations de drogues nouvelles vétérinaires* (Santé Canada, 2007).

8. Étiquetage

Toutes les étiquettes du produit à expérimenter doivent être identiques à celles du produit de référence en ce qui a trait aux allégations et au mode d'emploi. Des allégations moins nombreuses ou plus sobres (étiquette partielle) que celles du PRC sont acceptables, à conditions que les allégations partielles ne suscitent pas de préoccupations à la DMV concernant l'efficacité et l'innocuité pour les animaux et les humains.

Le promoteur est tenu de soumettre dans sa PADN des versions en langues française et anglaise de toutes les étiquettes du PRC les plus récentes (étiquettes intérieures et extérieures, notices d'accompagnement du produit), ainsi que des ébauches en français et en anglais des étiquettes proposées (sur papier et copie électronique) du produit pharmaceutique générique, conformément aux dispositions de la Partie C, Titre 4, du *Règlement sur les aliments et les drogues* et le document d'orientation de Santé Canada sur l'étiquetage des médicaments vétérinaires.

Le promoteur doit également fournir une attestation indiquant que la traduction des étiquettes dans l'une ou l'autre des langues officielles (français ou anglais) est complète

et exacte. Il doit remettre dans la présentation des étiquettes de même conception, taille, fonte et disposition que les étiquettes définitives qui seront imprimées avant la mise en marché du produit. Une copie imprimée de l'étiquette définitive doit être fournie au moment de la mise en marché au Canada du produit à expérimenter.

9. Annexes

Annexe I : Références

Documents de Santé Canada (www.hc-sc.gc.ca)

Bioéquivalence des formulations proportionnelles - Formes pharmaceutiques orales solides : Consultation, 7 mars, 1996.

Produit de référence canadien, 12 octobre, 1995.

Ébauche de ligne directrice - Fiches maîtresses de médicaments (FMM), 5 septembre, 2008.

Loi et Règlement sur les aliments et drogues

Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication, 8 novembre, 2009.

Exigences en matière de bioéquivalence : Médicaments à dose critique, 31 mai, 2006.

Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie A : Formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques, 8 octobre, 1997.

Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie B: Formes pharmaceutiques orales de médicaments à libération modifiée, 10 novembre, 1996.

Ligne directrice à l'industrie : Préparation des présentations de drogues nouvelles vétérinaires, 19 mars, 2007.

Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Gestion des présentations réglementaires, 27 novembre, 2003.

Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique », 9 juillet, 2003.

Avis à l'intention de l'industrie : Exigences en matière de bioéquivalence applicables aux médicaments pour lesquels la rapidité de la manifestation de l'effet ou de l'absorption est importante (médicaments à apparition rapide), 22 juin, 2005.

Avis à l'intention de l'industrie : Exigences en matière de bioéquivalence applicables aux médicaments à longue demi-vie, 22 juin, 2005.

Avis à l'intention de l'industrie: Changements survenus après l'avis de conformité (AC), 3 décembre, 2009.

Changements survenus après l'avis de conformité (AC): Document cadre, 3 décembre, 2009.

Changements survenus après l'avis de conformité (AC): Document sur la qualité, 3 décembre, 2009.

Changements survenus après l'avis de conformité (AC): Document sur l'innocuité et l'efficacité, 3 décembre, 2009.

Submissions for Generic Topical Drugs (en anglais seulement), 24 septembre, 1990.

Lignes directrices sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques, GUIDE-0029.

Documents de l'Administration fédérale des médicaments et du Centre de médecine vétérinaire des États-Unis (www.fda.gov) (en anglais seulement)

Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products: General Considerations, mars 2003.

Guidance for Industry #35: Bioequivalence Guidance, 8 novembre, 2006.

Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, août 1997.

Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, décembre, 2002.

Guidance for Industry #171: Waivers of In Vivo Demonstration of Bioequivalence of Animal Drugs in Soluble Powder Oral Dosage Form Products and Type A Medicated Articles, 6 octobre, 2008.

Documents de la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des médicaments vétérinaires (www.vichsec.org) (en anglais seulement)

“Consensus Guideline – Guidelines on Good Clinical Practices” (VICH Topic GL 9 (GCP)) (Juillet 2001).

“Impurities in New Drug Substances” (VICH GL 10) (Janvier 2008).

“Impurities in New Veterinary Medicinal Products” (VICH GL 11) (Janvier 2008).

“Impurities: Residual Solvents in New Veterinary Medicinal Products, Active Substances and Excipients” (VICH GL 18) (Juillet 2001).

“Pharmacovigilance of veterinary medicinal products: management of periodic summary update reports (PSUs)” (VICH GL 29), (Juin 2007).

“Stability Testing for Medicated Premixes” (VICH GL 8) (Juin 2001).

“Stability Testing of New Drug Substances and Products” (VICH GL 3) (Janvier 2008).

“Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products” (VICH GL 5) (Mai 2000).

“Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms” (VICH GL 4) (Mai 2000).

“Validation of Analytical Procedures: Definition and Terminology” (VICH GL 1) (Octobre 1999).

“Validation of Analytical Procedures: Methodology” (VICH GL 2) (Octobre 1999)

“Guidance for Industry – Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Veterinary drug Substances and New Medicinal Products: Chemical Substances” (VICH GL 39) (Novembre 2006).

Document de l'ICH (International Conference on Harmonisation) (www.ema.europa.eu)

Impurities: Guideline for Residual Solvents, Juillet 1997.

**Documents de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)
(www.oecd.org)**

Séries sur les principes de bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces bonnes pratiques, OCDE, 1998.

Annexe II : List des abréviations et des acronymes

AC	Avis de conformité
ACD	Analyse calorimétrique différentielle
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ADME	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion
ANOVA	Analyse de la variance
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ASC	Aire sous la courbe
BAN	British Approved Name (dénomination commune britannique)
BE	Bioéquivalence
BP	British Pharmacopoeia
BPC	Bonne pratique clinique
BPF	Bonne pratique de fabrication
BPL	Bonne pratique de laboratoire
CAS	Chemical Abstracts Service
CBM	Concentration bactéricide minimale
CCM	Chromatographie sur couche mince
CCPA	Conseil canadien de protection des animaux
CDO	Changement à déclaration obligatoire
CEE	Certificat d'études expérimentales
CG	Chromatographie gazeuse
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
Cmax	Concentration maximale
CPS	Certificat de pertinence de système
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CTMM	Cote totale moyenne maximale
CVM	Center for Veterinary Medicine de la FDA des États-Unis
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products de l'EMEA
DCI	Dénomination commune internationale
DCIP-EC	Document certifié d'information sur le produit
DEC	Division de l'évaluation clinique, DMV
DECF	Division de l'évaluation chimique et de la fabrication, DMV
DEQM	Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé
DGPS	Division de la gestion des présentations et du savoir, DMV
DGPS	Direction générale de la protection de la santé
DGPSA	Direction générale des produits de santé et des aliments
DGSESC	Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
DIH	Division de l'innocuité pour les humains, DMV
DIN	Identification numérique de drogue
DJA	Dose journalière admissible
DJAm	DJA microbiologique
DMV	Direction des médicaments vétérinaires
DPT	Direction des produits thérapeutiques
DRX	Diffraction des rayons X

DSEO	Dose sans effet observé
É.-U.	États-Unis
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
ESB	Encéphalite bovine spongiforme
EST	Encéphalopathie spongiforme transmissible
ETR	Écart-type relatif
UE	Union européenne
F	Biodisponibilité
f_2	Facteur de similitude
FC	Facteur de consommation d'abats rouges, de lait, d'oeufs et de miel
FDA	Food and Drug Administration des États-Unis
FIOA	Formulaire des ingrédients d'origine animale
FIPP	Formulaire d'information sur un produit pharmaceutique
FMM	Fiche maîtresse du médicament
FRS	Fichier de référence de site
FS	Fiche signalétique
FTIR	Spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier
HR	Humidité relative
IC	Intervalle de confiance
ICCVAM	Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods
ICH	Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain
ILAR	Institute for Laboratory Animal Research
i.m.	Intramusculaire
i.v.	Intraveineux
IPA	Ingrédient pharmaceutique actif
IR	Infrarouge
LAD	<i>Loi sur les aliments et drogues</i>
LCPE	Loi canadienne sur la protection de l'environnement
LD	Ligne directrice
LD	Limite de détection
LMR	Limite maximale de résidus
LAD	Loi sur les aliments et drogues
LRAD	Loi et Règlement sur les aliments et drogues
LQ	Limite de quantification
LRT	Limite de résidu total
NF	National Formulary
NRA	National Registration Authority for Agriculture and Veterinary Chemicals, Australie
NSEO	Niveau sans effet observé
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OIE	Office international des épizooties
PADN	Présentation abrégée de drogue nouvelle
PADNV	PADN vétérinaire
PC	Pharmacocinétique
PCV	Polychlorure de vinyle
PD	Pharmacodynamique

PDN	Présentation de drogue nouvelle
PDNR	Présentation de drogue nouvelle de recherche
PDNV	PDN vétérinaire
PEHD	Polyéthylène à haute densité
Ph.Eur.	Pharmacopée européenne
PM	Préavis de modification
PMD	Pas moins de
PON	Procédure opératoire normalisée
PP	Produit pharmaceutique
PPC	Présentation préclinique
PPD	Pas plus de
PRC	Produit de référence canadien
RAD	Règlement sur les aliments et drogues
RGM	Ratio géométrique moyen
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RRSN	Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles
R.-U.	Royaume-Uni
S/O	Sans objet
SC	Santé Canada
s.c.	Sous-cutané
SGQ-EC	Sommaire global de la qualité -- entités chimiques
SIMDUT	Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail
SM	Spectres de masse
SP	Substance pharmaceutique
SPADN	Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle
SPADNV	SPADN vétérinaire
SPDN	Supplément à une présentation de drogue nouvelle
Tmax	Temps pour atteindre la concentration maximale
t _{1/2}	Temps de demi-vie
TRR	Temps de rétention relatif
TPS	Test de pertinence de système
UE	Union européenne
USAN	United States Adopted Name
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultraviolet
VICH	Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des médicaments vétérinaires

Annexe III : Glossaire

Avis de conformité (AC) : Document remis au fabricant d'une drogue aux termes de l'article C.08.004, lorsque la PDN, la PADN ou la SPDN déposée est conforme au *Règlement sur les aliments et les drogues*. L'avis indique le nom, les ingrédients médicamenteux, la classe thérapeutique des ingrédients médicamenteux et l'identification numérique de la drogue (DIN). Dans le cas d'une PADN, l'AC indique aussi le nom du produit de référence canadien mentionné dans la présentation.

Biodisponibilité (F) : Taux et étendue du transfert de la drogue de sa forme posologique dans le sang.

Bioéquivalence (BE) : La bioéquivalence est démontrée lorsque le taux et l'étendue d'absorption de deux formulations de médicaments (à expérimenter et de référence) sont suffisamment semblables à l'intérieur de limites prédéterminées quand administrées dans les mêmes conditions expérimentales.

Changements mineurs de formulation : S'entend des changements seulement faits aux excipients et non pas aux ingrédients actifs. Ces changements ne doivent provoquer aucune modification significative des caractéristiques physiques et chimiques du produit ni aucune amélioration ou baisse de comportement du médicament.

Données brutes – Obtenues au cours des observations et des activités originales d'une étude. Comprennent les feuilles de travail, les dossiers ou registres, les mémorandums ou exposés, les notes, les photographies, les microfilms, les microfiches, les imprimés d'ordinateurs, les dossiers ou registres sur support magnétique (y compris les observations dictées) et les données enregistrées à l'aide d'instruments automatiques ou les copies exactes découlant des observations et des activités originales d'une étude. Les données brutes sont essentielles pour reconstituer et évaluer les rapports d'étude.

Droque : Sont compris parmi les drogues, les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés servant:

1. au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
2. à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
3. à la désinfection des locaux où les aliments sont transformés, préparés ou gardés.

Les vitamines, les minéraux et les autres éléments à utiliser chez les animaux sous forme de préparations injectables et de bols alimentaires sont aussi considérés comme des drogues.

Droque nouvelle : désigne une drogue qui est constituée d'une nouvelle substance, en renferme une nouvelle, qui entre en combinaison avec une ou plusieurs autres drogues ou pour laquelle le fabricant recommande une nouvelle condition d'usage, et qui n'a pas été vendue au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et

l'efficacité de cet usage de ladite drogue. (Réf : Article C.08.001 du *Règlement sur les aliments et les drogues*).

Durée de conservation (aussi connue sous le nom de période d'expiration) : La période de temps durant laquelle un médicament est censé demeurer conforme aux spécifications approuvées de durée de conservation, à condition qu'il soit conservé dans les conditions définies sur l'étiquette du contenant.

Équivalent pharmaceutique : S'entend d'une drogue nouvelle qui, par comparaison à une autre drogue, contient les mêmes quantités d'ingrédients médicinaux identiques, sous des formes posologiques comparables, mais pas nécessairement les mêmes ingrédients non médicinaux.

Équivalent thérapeutique : S'entend d'une drogue nouvelle qui, par comparaison à un médicament de référence, est un équivalent pharmaceutique interchangeable avec ce médicament. Administrés à la même dose molaire, la drogue nouvelle et le médicament de références ont les mêmes effets concernant l'efficacité et l'innocuité tels que déterminés dans le cadre d'études appropriées des concentrations sanguines, pharmacologiques, cliniques ou *in vitro*.

Espèces majeures de destination : Pour les fins du présent document, les sept espèces animales cibles majeures au Canada sont les chats, les chiens, les bovins, les chevaux, les porcs, les poulets et les dindons.

Essentiellement la même : Pour les fins du présent document, *essentiellement la même* signifie que la quantité (ou concentration) de chaque excipient du produit à expérimenter équivaut à $\pm 10\%$ de la quantité (ou concentration) de chaque excipient du produit de référence. Une comparaison côte à côte des formulations qualitative et quantitative du produit à expérimenter et du produit de référence devrait être présentée.

Étiquette : Sont assimilés aux étiquettes, les inscriptions, mots ou marques qui sont inclus ou qui accompagnent les aliments, drogues, cosmétiques, instruments (appareils) ou emballages. Les étiquettes doivent porter une description adéquate du mode d'emploi des drogues, ainsi qu'une indication de la période de retrait pour les drogues devant être utilisées chez des animaux destinés à la consommation. (Réf : Article 2 de la *Loi sur les aliments et les drogues*).

Études de base : Études permettant d'obtenir des résultats non équivoques (positifs ou négatifs) sur l'innocuité, l'efficacité et les conditions d'usage d'une drogue nouvelle. Il s'agit de tests contrôlés, effectués par des chercheurs (experts cliniques) compétents, sur des races domestiques des espèces ciblées, dans les conditions de gestion et d'élevage du Canada ou dans des conditions similaires aux conditions canadiennes (nord-américaines). Ces tests doivent être menés conformément aux directives de la DMV et d'organismes mondiaux faisant autorité, par ex., l'Association mondiale pour l'avancement de la parasitologie vétérinaire.

Fabricant : Toute personne, y compris une association ou une société de personnes, qui, sous son propre nom ou sous une marque de commerce, un dessin-marque, un logo, un nom commercial ou un autre nom, dessin ou marque soumis à son contrôle, vend un aliment ou une drogue (Article A.01.010 du *Règlement sur les aliments et les drogues*).

Formulation topique simple de Catégorie I : Solution contenant la substance pharmaceutique dans laquelle le solvant ne renferme pas d'ingrédients inactifs susceptibles d'affecter la pénétration ou l'absorption de l'ingrédient actif à travers la peau et ne cause pas de réaction dans

les tissus (Réf. : *Submissions for Generic Topical Drugs* (en anglais seulement), 24 septembre, 1990).

Identique : Un produit pharmaceutique générique est considéré identique à un produit de référence s'il contient des ingrédients actifs identiques (sel ou ester du même produit thérapeutique), des ingrédients inactifs identiques, dans les mêmes formes posologiques et concentrations, a les mêmes caractéristiques physicochimiques (pH, distribution de la taille des particules, forme et structure des cristaux, structure moléculaire maillée, profil de dissolution, etc.), des régimes d'utilisation identiques (espèces animales de destination, doses, voie d'administration, période de retrait), des allégations et un mode d'emploi identiques, une qualité et un procédé de fabrication identiques, et une source identique de l'ingrédient pharmaceutique actif à celle du produit de référence.

Index thérapeutique : Rapport entre la dose efficace (dose maximale) et la dose toxique (dose minimale provoquant des symptômes toxiques).

Ingrédient médicamenteux simple : Ingrédient qui ne présente pas d'index thérapeutique ou marge d'innocuité étroites (ne demande pas de monitoring des concentrations, ni de surveillance accrue), de risque grave d'effets indésirables ou de pharmacocinétique complexe (p. ex., cinétique non linéaire, formulations à libération modifiée).

Médicament à marge thérapeutique étroite : Un médicament à marge thérapeutique étroite est un médicament dont le ratio de la concentration la plus basse causant de la toxicité, sur la concentration médiane causant un effet thérapeutique, est inférieur ou égal à 2. Étant donné que de petites différences dans la quantité administrée d'un médicament à marge thérapeutique étroite peuvent entraîner des conséquences plus graves qu'un médicament à ingrédient médicamenteux simple, la certitude de la similitude entre le produit de référence et le produit à tester doit être plus grande avec les médicaments à marge thérapeutique étroite qu'avec les médicaments à ingrédient médicamenteux simple.

Médicament générique : Aux fins du présent document, un médicament générique se définit comme une formulation pharmaceutique qui contient les mêmes ingrédients actifs en même quantité et dont la forme posologique, la voie d'administration et les indications sur l'étiquette sont les mêmes que celles du produit de référence canadien correspondant.

Période de contre-essai : La période de temps pendant laquelle la substance médicamenteuse est censée rester dans ses spécifications et, par conséquent, peut être utilisée dans la fabrication d'un médicament donné, à condition que la substance médicamenteuse ait été conservée dans les conditions définies. Après cette période, un lot de substance médicamenteuse destiné à servir à la fabrication d'un médicament devrait être re-testé en conformité avec les spécifications et être utilisé immédiatement. Un lot de substance médicamenteuse peut être re-testé plusieurs fois et une autre partie du lot utilisé après chaque contre-essai, tant qu'il demeure conforme aux spécifications. Pour la plupart des substances biotechniques/biologiques reconnues pour être labiles, il est plus approprié d'établir une durée de conservation qu'une période de contre-essai. Le même procédé pourrait aussi s'appliquer à certains antibiotiques.

Période de retrait : (période de retenue pour le lait). S'entend de la période qui doit s'écouler après le traitement d'un animal à l'aide d'un médicament, avant que l'animal et les produits qui en seront dérivés puissent être mis en marché. La période de retrait ou de retenue varie d'un médicament à l'autre reflétant le temps qu'il faut à un animal pour métaboliser le médicament et

le temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue dans les tissus à des niveaux sécuritaires et acceptables.

Pharmacocinétique (PC) : Étude de la disposition de médicament en fonction du temps incluant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion.

Pharmacodynamique (PD) : Études des effets biochimiques et physiologiques des drogues, de leur mécanisme d'activité, de leurs relations structure-activité et de leur interaction avec d'autres drogues.

Pharmacovigilance : Pour les besoins de la présente ligne directrice, s'entend de la déclaration des réactions indésirables aux drogues et de la surveillance après la commercialisation en vue de contrôler l'innocuité et l'efficacité des médicaments vétérinaires.

Prémélange médicamenteux (médicament ajouté aux aliments des animaux) : Médicament spécialement formulé pour être ajouté aux aliments des animaux.

Présentation : Document réunissant des données sur un produit pharmaceutique soumis par une personne nommément désignée en vertu d'une exigence réglementaire.

Présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) – Présentation de drogue nouvelle dans laquelle, par comparaison à un produit de référence canadien, la nouvelle drogue :

- a) est un équivalent pharmaceutique du produit de référence canadien;
- b) est bioéquivalente au produit de référence canadien d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, si le Ministre l'estime nécessaire, d'après les caractéristiques en matière de biodisponibilité;
- c) a la même voie d'administration que celle du produit de référence canadien;
- d) propose des conditions d'usage dans les limites de celles qui s'appliquent au produit de référence canadien.

Le fabricant doit s'assurer que sa PADN contient suffisamment d'information et de matériel pour démontrer que le produit générique est un équivalent pharmaceutique et bioéquivalent au produit de référence canadien. Dans le cas d'animaux destinés à la consommation, la PADN doit confirmer que la période de retrait est identique à celle du produit de référence canadien. (Réf. : Article C.08.002.1 (1) du *Règlement sur les aliments et les drogues*).

Présentation de drogue nouvelle (PDN) : Une PDN doit contenir suffisamment de renseignements et de matériel pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la drogue en question. Elle doit aussi fournir des renseignements détaillés sur la fabrication et le contrôle de qualité, ainsi que les résultats d'études cliniques, de toxicité, de pharmacologie et de résidus, et des esquisses des étiquettes de la drogue nouvelle. (Réf. : Article C.08.002, et étiquetage en vertu du Titre 1, Partie C, du *Règlement sur les aliments et les drogues*).

Produit de référence canadien (PRC) : Veut dire selon le cas:

1. une drogue pour laquelle un avis de conformité a été délivré aux termes de l'article C.08.004 et qui est commercialisée au Canada par son innovateur;

2. une drogue jugée acceptable par le Ministre qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, quand une autre drogue pour laquelle un avis de conformité a été délivré aux termes de l'article C.08.004 ne peut être utilisée à cette fin parce qu'elle n'est plus commercialisée au Canada;
3. une drogue jugée acceptable par le Ministre qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, en comparaison avec une drogue visée à l'alinéa a). (Réf. : Article C.08.001.1 du *Règlement sur les aliments et les drogues*).

Produit pour inhalation : Substance gazeuse, liquide volatile, liquide en aérosol ou poudre fine administré par les voies respiratoires (nasale ou orale) en vue d'obtenir des effets localisés ou systémiques.

Promoteur : Voir fabricant.

Protocole : Procédure écrite qui décrit une étude et expose les méthodes et les conditions selon lesquelles l'étude sera menée. Il est rédigé de manière à servir d'entente entre toutes les parties et les personnes qui participent à l'étude et à garantir que l'étude sera conduite de façon satisfaisante.

Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) : Un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle doit contenir, à l'égard des éléments qui diffèrent sensiblement de ce qui figure dans la PADN, les renseignements et le matériel nécessaires pour permettre au Ministre (Santé Canada) d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la drogue nouvelle relativement à ces éléments. (Réf. : Article C.08.003 du *Règlement sur les aliments et drogues*)

Supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) : Un supplément à une présentation de drogue nouvelle doit contenir, à l'égard des éléments qui diffèrent sensiblement de ce qui figure dans la PDN, les renseignements et le matériel nécessaires pour permettre au Ministre (Santé Canada) d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la drogue nouvelle relativement à ces éléments. (Réf. : Article C.08.003 du *Règlement sur les aliments et drogues*).

Temps de demi-vie ($t_{1/2}$) : Temps requis pour que la concentration du médicament dans le sang diminue de 50%.

Vente : Est assimilé à l'acte de vendre le fait de mettre en vente, ou d'exposer ou d'avoir en sa possession pour la vente, ou de distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie. Le *Règlement sur les aliments et drogues* interdit la vente de drogues, à moins que certaines conditions ne soient satisfaites. La « vente », comme le définit la Loi, n'est pas nécessairement l'acte de vendre une drogue contre de l'argent. Par exemple, la distribution d'échantillons gratuits aux professionnels de la santé est considérée comme une vente (Réf. : Article 2 de la *Loi sur les aliments et les drogues*).