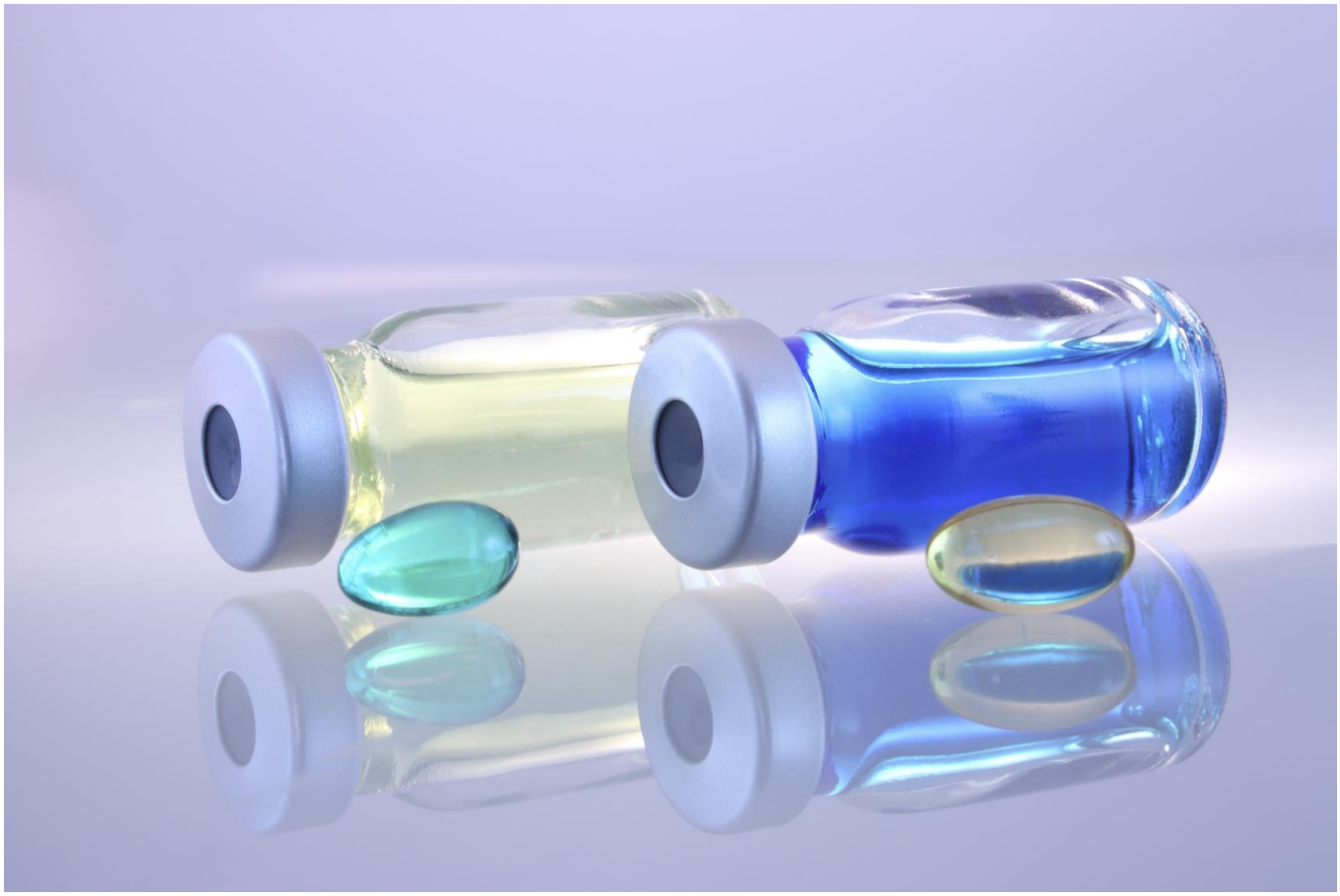
Health Canada Santé Canada

Your health and safety… our priority. *Votre santé et votre sécurité… notre priorité.*

Annexe 7 aux lignes directrices *sur les bonnes pratiques de fabrication* – certaines drogues en vente libre



GUI-0066

Août 2020

Canada

Date de publication : 25 Août 2020

Date de mise en œuvre : 25 Août 2020

Remplace : Annexe 1 de la version actuelle des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – certains médicaments en vente libre régis par des monographies de la catégorie IV (GUI-0066), 10 juin 2011

Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des drogues et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières Nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.

Also available in English under the title:
Annex 7 to the Good manufacturing practices guide for drug products – Selected non-prescription drugs

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

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

La présente publication peut être fournie dans différents formats sur demande.

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

Date de publication : 25 Août 2020

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou à l'interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Catégorie : H139-17/2020E-PDF
ISBN : 978-0-660-35117-9
Publication : 200065

Avis de non-responsabilité

Le présent document ne constitue pas une partie de la *Loi sur les aliments et drogues* (la *Loi*) ou de ses règlements. En cas de contradiction ou d'incompatibilité entre la *Loi* ou les règlements et le présent document, la *Loi* ou les règlements auront préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées à la *Loi*, aux règlements et aux politiques administratives applicables.

Table des matières

Au sujet du présent document 4
1. Objectif 4
2. Portée 5
3. Introduction 6

Lignes directrices 7
4. Interprétations modifiées 7
Hygiène 8
Analyse des matières premières 8
Contrôle de la fabrication 11
Service du contrôle de la qualité 12
Analyse du produit fini 13
Stabilité 16
Annexe A – Glossaire 18
Acronymes 18
Termes 18
Annexe B – Références 25
Lois et règlements 25
Bonnes pratiques de fabrication 26
Lignes directrices internationales 26

Le tableau qui suit illustre les symboles utilisés dans le présent document et leur signification.

Important : Avertissement ou renseignement clé à connaître.

Information : Renseignements supplémentaires, comme des extraits et des renvois à des documents législatifs.

Au sujet du présent document

1. Objectif

Le présent guide est destiné aux personnes qui travaillent avec **certaines drogues en vente libre**, soit :

- fabricants;
- emballeurs;
- étiqueteurs;
- analystes;
- distributeurs;
- importateurs.

Le présent document est une annexe du *Guide sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001)*. Vous devez lire les deux documents ensemble pour comprendre toutes les lignes directrices pertinentes. Ces guides vous aideront à comprendre le titre 2 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* (le *Règlement*), qui traite des bonnes pratiques de fabrication (BPF), et à vous y conformer. Les définitions des termes employés dans le présent guide sont présentées à l'annexe A – Glossaire.

Remarque : La version précédente du présent document mettait uniquement l'accent sur les produits régis par une monographie de drogue de catégorie IV. La présente version s'applique à

une liste élargie de drogues. Par conséquent, le titre a été modifié afin de faire référence à « certaines drogues en vente libre ».

2. Portée

La présente annexe s'applique à certaines drogues en vente libre non stériles qui sont assujetties au titre 2 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* et auxquelles est associé un numéro d'identification de drogue (DIN), c'est-à-dire :

- écrans solaires
- nettoyants antiseptiques pour la peau
- pastilles pour la gorge
- produits antipelliculaires
- produits contre l'érythème fessier
- produits médicamenteux pour le soin de la peau
- rince-bouches
- thérapies contre l'acné (topiques)
- traitements du pied d'athlète

Plusieurs des produits mentionnés ci-dessus étant considérés comme des produits régis par une monographie de drogue de catégorie IV, veuillez consulter le document Médicaments en vente libre : Monographie de la catégorie IV. Les éléments suivants sont précisés dans chaque monographie : ingrédients, concentrations, directives d'utilisation et mises en garde.

En ce qui a trait aux produits importés, les exemptions accordées aux termes de l'accord de reconnaissance mutuelle (ARM) se limitent aux produits qui sont considérés comme étant des drogues ou des produits médicinaux dans leur pays d'origine. Si vous êtes un importateur, vous devez déterminer la catégorie des produits dans leurs pays d'origine.

Le présent document ne vise pas les produits réglementés par le *Règlement sur les produits de santé naturels*. Pour obtenir de plus amples renseignements, voir *Bonnes pratiques de fabrication: Document de référence*.

3. Introduction

Le *Règlement sur les aliments et drogues* et le *Guide sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001)* s'appliquent à tous les drogues. Toutefois, il est possible que certaines interprétations du GUI-0001 ne s'appliquent pas à toutes les situations, comme c'est le cas pour certains produits de soins personnels. La présente annexe de la version actuelle du GUI-0001 clarifie donc ces aspects des BPF qui s'appliquent à la fabrication, à l'emballage-étiquetage, à l'analyse, à l'importation et à la distribution de certaines drogues en vente libre.

Afin d'éviter des répétitions, cette annexe ne contient que les interprétations supplémentaires à celles figurant dans le GUI-0001. La numérotation de chaque interprétation utilisée dans la présente annexe correspond à la numérotation de l'interprétation modifiée du GUI-0001.

Sauf indication contraire dans la présente annexe, toutes les interprétations comprises dans le *Guide sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001)* s'appliquent également à certaines drogues en vente libre.

Les documents d'orientation comme celui-ci visent à aider l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer à la réglementation. Ils servent également de guide pour le personnel de Santé Canada, afin que les règles soient appliquées d'une manière équitable, cohérente et efficace partout au Canada.

Santé Canada inspecte les établissements afin d'évaluer leur conformité à la *Loi sur les aliments et drogues* (la *Loi*) et à ses règlements connexes. Lorsque nous réalisons une inspection, nous utilisons le présent document en tant que guide pour évaluer votre conformité aux exigences en matière de BPF.

Le présent guide n'est pas la seule interprétation des BPF et n'aborde pas tous les cas possibles. D'autres moyens utilisés afin de se conformer à la réglementation des BPF seront aussi pris en considération avec les justifications scientifiques appropriées. De plus, d'autres approches deviendront peut-être nécessaires avec l'apparition de nouvelles technologies.

Les documents d'orientation sont de nature administrative et n'ont pas force de loi. Pour cette raison, ils permettent une certaine souplesse sur le plan de l'approche. Veuillez donc utiliser le présent document pour vous aider à élaborer des approches particulières qui répondent à vos besoins uniques.

Lignes directrices

4. Interprétations modifiées

Les interprétations qui suivent remplacent les interprétations énoncées dans le *Guide sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001).*

Personnel

C.02.006

L'interprétation 1 dans le GUI-0001 associée aux exigences en matière de formation et d'expérience du personnel est remplacée par ce qui suit afin de clarifier les attentes à l'égard de certaines drogues en vente libre.

1. La personne responsable de votre service du contrôle de la qualité (si vous êtes un fabricant, un emballeur-étiqueteur, un analyste, un importateur ou un distributeur) et la personne responsable de votre service de fabrication (si vous êtes un fabricant ou un emballeur-étiqueteur) :
    a. doivent être titulaires :
        i. dans le cas d'un fabricant, d'un emballeur-étiqueteur ou d'un analyste, un diplôme universitaire canadien ou un diplôme reconnu par une université canadienne ou un organisme d'accréditation canadien comme étant de niveau équivalent dans un domaine scientifique lié au travail effectué;
        ii. dans le cas d'un importateur ou d'un distributeur, un diplôme, un certificat ou une autre preuve de qualification formelle décernée à l'achèvement d'un programme d'études d'une université, d'un collège ou d'un institut technique dans une science liée au travail à effectuer;
    b. doivent posséder une expérience pratique de deux ans dans leur domaine de responsabilité;

    d. peuvent déléguer leurs tâches et responsabilités (p. ex. pour couvrir tous les quarts de travail) à une personne qualifiée, tout en demeurant responsable de ces tâches et responsabilités;
        i. dans le cas d'un fabricant, d'un emballeur-étiqueteur ou d'un analyste, la personne doit être titulaire d'un diplôme, d'un certificat ou d'une autre preuve de qualification formelle décernée à l'achèvement d'un programme d'études d'une université, d'un collège ou d'un institut technique dans une

science liée au travail à effectuer, le tout combiné à une expérience pratique pertinente d'au moins deux ans;

ii. dans le cas d'un importateur ou d'un distributeur, la personne doit avoir la formation universitaire et l'expérience nécessaires.

Hygiène

C.02.007

Les interprétations 3.a et 3.e dans le GUI-0001 associées aux exigences de validation du nettoyage sont remplacées par ce qui suit :

3.a. nettoyer les parties de l'équipement de fabrication et de remplissage qui sont en contact direct avec le produit de façon à ce qu'il n'y ait jamais de résidus visibles de produit ou d'agent de nettoyage. Protéger tout l'équipement de la contamination et le garder propre et sec. En ce qui concerne les pastilles pour la gorge, rince-bouches et autres produits vulnérables, il faut contrôler le niveau de contamination microbienne et s'assurer de l'absence de microorganismes indésirables;

3.e. veiller à ce que les méthodes de détection des résidus ou des contaminants dans l'évaluation du nettoyage s'avèrent exactes et cohérentes. La démonstration de la cohérence devrait inclure une évaluation analytique satisfaisante des paramètres comme l'exactitude, la précision et la linéarité de diverses analyses d'échantillons dont les caractéristiques sont connues.

Analyse des matières premières

C.02.009

L'interprétation 3 dans le GUI-0001 associée aux spécifications des matières premières est remplacée par ce qui suit :

3. veiller à ce que les spécifications des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) se conforment aux versions actuelles de ce qui suit :

   a. l'autorisation de mise en marché;

   b. une pharmacopée reconnue;

      i. le cas échéant, inclure les autres propriétés ou qualités non visées par la pharmacopée (par exemple, la dimension particulaire, le polymorphisme, la densité) dans les spécifications;

ii. lorsqu'une pharmacopée reconnue (annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*) renferme une spécification relative à la teneur microbienne, inclure cette exigence.

Les spécifications fondées sur une norme maison relative aux autres matières premières sont permises si celles-ci sont conformes à l'autorisation de mise en marché actuelle de la drogue.

L'interprétation 4 dans le GUI-0001 associée aux exigences relatives à l'eau purifiée est remplacée par ce qui suit:

4. veiller à ce que l'eau utilisée dans la formulation de toute drogue pour laquelle il existe une norme officinale (annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*) satisfait aux exigences de cette norme officinale.

   Lorsque des drogues ne figurent pas dans une monographie officinale, l'eau utilisée dans leur formulation doit respecter les spécifications fondées sur des principes physiques et chimiques rigoureux. Ces spécifications doivent comprendre des exigences pour le dénombrement microbien totale, laquelle ne devrait pas dépasser 100 unités formatrices de colonies (ufc)/millilitre (ml). Pour les préparations orales, veiller à ce que *Escherichia coli* et *Salmonella* soient absents. Pour les préparations topiques, veiller à ce que *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* soient absents.

L'interprétation 7 dans le GUI-0001 associée aux exigences de validation des méthodes d'analyse est remplacée par ce qui suit :

7. veiller à ce que les méthodes d'analyse donnent des résultats exacts et cohérents. La démonstration de la cohérence devrait inclure une évaluation analytique satisfaisante des paramètres comme l'exactitude, la précision et la linéarité de diverses analyses d'échantillons dont les caractéristiques sont connues.

L'interprétation 11 dans le GUI-0001 associée aux exigences d'analyse de chaque contenant d'un lot de matière première est remplacée par ce qui suit :

11. En plus de l'échantillonnage requis à l'interprétation 9 :
    a. analyser chaque contenant d'un lot d'IPA aux fins de détermination de son contenu en utilisant une analyse d'identité discriminante spécifique;
    b. plutôt que d'effectuer le test d'identité sur chaque contenant, vous pouvez l'effectuer à l'aide d'un échantillon composite (prélevé de chaque contenant), pourvu que les conditions suivantes soient respectées :
       i. un test satisfaisant est en place;
       ii. le nombre de contenants pour chaque échantillon composite ne dépasse

pas 10;

iii. une analyse de teneur est effectuée sur chaque échantillon composite.

c. Plutôt que d'effectuer l'analyse d'identité sur chaque contenant, il est acceptable de l'effectuer seulement sur un pourcentage des contenants, à condition de pouvoir prouver qu'aucun contenant d'IPA n'a été incorrectement étiqueté:

i. L'interprétation 11.c s'applique si l'IPA provient d'un fabricant ou d'une usine qui fabrique un seul produit. Elle s'applique aussi si la matière première provient directement du fabricant (ou dans un contenant scellé du fabricant) dont la fiabilité est prouvée. Dans ce cas, des vérifications régulières du système d'assurance de la qualité doivent être effectuées par l'acheteur ou le fabricant de la drogue ou en son nom.

ii. Les preuves disponibles devraient inclure un rapport de vérification sur place du fournisseur effectué par une personne qui satisfait aux exigences décrites à l'interprétation 1 de l'article C.02.006 « Personnel ». Le rapport de vérification devrait au moins porter sur ce qui suit :

- la nature et la situation du fabricant et du fournisseur ainsi que leur compréhension des exigences de l'industrie pharmaceutique en matière de BPF;
- le système d'assurance de la qualité du fabricant de la matière première;
- les conditions de fabrication dans lesquelles la matière première est produite et contrôlée.

iii. Pourvu que vous répondiez aux exigences énoncées aux interprétations 11.b.i, vous pouvez effectuer des analyses d'identité sur des échantillons représentatifs. Vous devriez statistiquement déterminer le nombre d'échantillons à prélever pour préparer l'échantillon représentatif et indiquer ce nombre dans un plan d'échantillonnage. Vous devriez aussi déterminer le nombre d'échantillons individuels pouvant être mélangés pour former un échantillon composite, en tenant compte de la nature de la matière, des connaissances du fournisseur et de l'homogénéité de l'échantillon composite.

iv. L'interprétation 11.b ne s'applique pas lorsque l'IPA est fourni par des intermédiaires (tels que des courtiers) lorsque la source de fabrication est inconnue ou ne fait pas l'objet de vérifications.

d. Veiller à ce que chaque contenant d'un lot soit échantillonné et à ce que son contenu soit positivement identifié lorsque la matière première est traitée de quelque façon substantielle que ce soit (p. ex. réemballée par une tierce partie) après avoir quitté le lieu de sa fabrication.

Contrôle de la fabrication

C.02.011

L'interprétation 13.b dans le GUI-0001 associée à la validation des procédures de conversion pour la fabrication ou l'emballage-étiquetage de produits non médicinaux est remplacée par ce qui suit :

13.b. Dans certains cas, des produits non médicinaux similaires peuvent être fabriqués ou emballés-étiquetés dans une aire ou avec de l'équipement qui sert également à la production de produits pharmaceutiques. Si tel est le cas, les procédures de conversion doivent être efficaces, évaluées et approuvées avant leur implantation.

Les interprétations 22 à 24 dans le GUI-0001 associées à la validation des procédés de production critiques sont remplacées par ce qui suit :

Uniformité des procédés

22. Veiller à ce que les procédés de fabrication produisent des résultats cohérents. Le responsable du service du contrôle de la qualité doit aussi approuver ces procédés de fabrication. Pour la démonstration de la cohérence, inclure une évaluation de la documentation de lot, des vérifications en cours de fabrication, des résultats d'analyses du produit fini et des résultats d'analyses supplémentaires pour un minimum de trois lots consécutifs.

23. Préparer, évaluer, approuver et tenir à jour un rapport écrit qui comprend les résultats et les conclusions de l'évaluation des procédés de fabrication.

24. Évaluer les modifications apportées aux procédés de fabrication, à l'équipement, aux matériaux et aux fournisseurs pouvant avoir une incidence sur la qualité du produit ou sur la reproductibilité du procédé avant leur mise en œuvre.

C.02.012

L'interprétation 12.b.i dans le GUI-0001 associée aux responsabilités de validation des méthodes d'analyse et des processus de production dans les ententes écrites est remplacée par ce qui suit :

12.b. L'entente doit inclure les éléments suivants :

i. une description des personnes responsables des tâches suivantes :

- rédaction et approbation des spécifications touchant les matières premières, le matériel d'emballage et les produits finis;
- achat, échantillonnage, analyse et relâche des matières premières et du matériel d'emballage;
- rédaction et approbation des formules types de fabrication et d'emballage;
- production, contrôle de la qualité et contrôles en cours de fabrication;
- garantie que toutes les méthodes d'analyse donnent des résultats exacts et cohérents;
- garantie que les procédés de production donnent des résultats cohérents;
- supervision du programme de stabilité;
- supervision de la logistique et des conditions de transport et d'entreposage;
- préparation de sections spécifiques de l'examen annuel de la qualité des produits.

Service du contrôle de la qualité

C.02.015

L'interprétation 8.e et 8.l.iv dans le GUI-0001 concernant la validation des méthodes d'analyse est remplacée par ce qui suit :

8.e. Il a été démontré que toutes les méthodes d'analyse donnent des résultats exacts et cohérents. Un laboratoire qui utilise une méthode d'analyse où le laboratoire n'effectue pas la validation d'origine (p. ex. l'utilisation d'une méthode officinale) devrait vérifier la pertinence de la méthode d'analyse. Toutes les analyses décrites dans l'autorisation de mise en marché devraient être effectuées selon les méthodes approuvées.

i. Le transfert de la méthodologie d'analyse d'un laboratoire à un autre devrait inclure une évaluation permettant de vérifier si les méthodes d'analyse sont conformes à l'autorisation de mise en marché. Une analyse des écarts devrait être effectuée et documentée afin de cerner toute autre exigence de validation avant d'amorcer le processus de transfert technique.

ii. Le transfert de la méthodologie d'analyse devrait être décrit dans un protocole écrit, qui devrait comprendre les paramètres suivants, sans toutefois s'y limiter :

- la méthode d'analyse pertinente faisant l'objet d'un transfert;
- les autres exigences en matière de formation;
- les normes et les échantillons devant être analysés par les deux laboratoires;
- toute condition particulière de traitement, de transport et d'entreposage associée aux éléments d'analyse;
- l'analyse à exécuter;
- les critères d'acceptation.

iii. Les écarts par rapport au protocole devraient être examinés avant de fermer le processus de transfert technique. Le rapport de transfert technique devrait documenter les résultats comparatifs du procédé et cerner les domaines nécessitant une réévaluation approfondie des méthodes d'analyse.

8.l.iv. Les aspects techniques de l'entente doivent être rédigés par du personnel qualifié possédant des connaissances appropriées en matière d'analyses de laboratoire et de BPF. L'entente doit :

1. permettre la vérification des installations et des opérations du laboratoire externe;
2. décrire clairement (au minimum) qui est responsable de :
   a. superviser la collecte, le transport et les conditions d'entreposage des échantillons avant l'analyse;
   b. conserver les échantillons des études de stabilité à une température et à un taux d'humidité prédéterminés, le cas échéant;
   c. mettre à l'essai les méthodes, les limites et l'évaluation des méthodes d'analyse pour en vérifier l'exactitude et la cohérence;
   d. conserver les résultats d'analyse et la documentation à l'appui (voir les directives supplémentaires sous C.02.021).

Analyse du produit fini

C.02.018

L'interprétation 2 dans le GUI-0001 associée aux exigences de validation des méthodes d'analyse est remplacée par ce qui suit :

2. Veiller à ce que toutes les méthodes d'analyse donnent des résultats exacts et cohérents conformément à l'autorisation de mise en marché. La démonstration de la cohérence devrait inclure une évaluation analytique satisfaisante des paramètres comme

l'exactitude, la précision et la linéarité de diverses analyses d'échantillons dont les caractéristiques sont connues.

C.02.019

En plus de l'interprétation 4 dans le GUI-0001 :

4. Bâtiments autorisés par des régions ou pays reconnus :
    a. Si vous êtes un distributeur ou un importateur d'un drogue figurant à la colonne 1 de la Liste de drogues vendues sans ordonnance pour lesquelles les analyses requises en vertu des paragraphes C.02.019(1) et (2) du *Règlement sur les aliments et drogues* ne s'appliquent pas qui sont fabriqués et emballés-étiquetés au Canada ou dans une région ou un pays reconnu et analysés dans une région ou un pays reconnu, ce qui suit s'applique :
        i. le nom du fabricant, de l'emballeur-étiqueteur et de l'analyste doivent figurer sur votre licence d'établissement de produits pharmaceutiques (LEPP). De plus amples renseignements sont présentés dans le document de référence *Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0080)*;
        ii. le drogue figurant à la colonne 1 doit uniquement contenir des ingrédients actifs figurants à la colonne 2 et chaque quantité correspondante doit être indiquée à la colonne 3 de la liste de drogues vendues sans ordonnance pour lesquelles les analyses requises en vertu des paragraphes C.02.019(1) et (2) du *Règlement sur les aliments et drogues* ne s'appliquent pas;
        iii. le distributeur ou l'importateur doit conserver une copie du certificat de lot pour chaque lot de drogue reçu afin de démontrer que ce dernier se conforme aux spécifications du produit fini. Les exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot sont un bon exemple de format acceptable utilisé par nos partenaires signataires d'un ARM, mais qui est également acceptable pour l'importation de ces produits;
        iv. une réanalyse, y compris une analyse d'identité et une analyse de confirmation, n'est pas requise pour les drogues qui sont fabriqués, emballés-étiquetés et analysés dans une région ou un pays reconnu.

    Remarque : Si une activité visée par une licence, comme la fabrication, l'emballage, l'étiquetage ou l'analyse, est menée dans une région ou un pays non reconnu, les attentes en matière d'analyse décrites dans la section sur les bâtiments se trouvant dans des pays non signataires d'un ARM s'appliqueront automatiquement après la réception

du produit au Canada.

b. Si vous êtes un importateur de drogues figurants à la colonne 1 de la liste de drogues vendues sans ordonnance pour lesquelles les analyses requises en vertu des paragraphes C.02.019(1) et (2) du *Règlement sur les aliments et drogues* ne s'appliquent pas et qui proviennent d'une région ou d'un pays reconnu, vous pouvez expédier les drogues directement à une personne (c.-à-d. à un détaillant), autre que l'importateur ou le distributeur, dans la mesure où les exigences ci-après sont respectées avant l'importation :

    i. L'importateur doit recevoir et examiner la documentation afin de déterminer si le drogue se conforme aux spécifications et au document type de production pour ce genre de drogue avant la vente du produit par la personne qui recevra directement le drogue;

    ii. L'importateur devrait disposer de mesures pour s'assurer que toutes les exigences du *Règlement sur les aliments et drogues* sont respectées, notamment en dressant la liste des rôles et des responsabilités et en concluant des ententes qualité avec toutes les parties, y compris le fabricant étranger, l'importateur et la personne (c.-à-d. le détaillant) qui recevra le produit (voir la section C.02.012 du présent document pour obtenir de plus amples renseignements au sujet des ententes qualité).

L'examen de la documentation doit permettre à l'importateur de conclure que les produits respectent leurs spécifications. Les certificats d'analyse, les dossiers de lot et tout autre document pertinent peuvent notamment être examinés.

C.02.020

Les importateurs de drogues figurant dans la Liste de drogues vendues sans ordonnance pour lesquelles les analyses requises en vertu des paragraphes C.02.019(1) et (2) du *Règlement sur les aliments et drogues* ne s'appliquent pas doivent s'assurer que les drogues ont été fabriquées dans le respect des documents types de production (DTP) avant de les relâcher pour la vente. Le certificat de fabrication est considéré comme étant une preuve acceptable (voir le *Guide sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues [GUI-0001]* pour obtenir de plus amples renseignements).

Stabilité

C.02.027

L'interprétation 1 dans le GUI-0001 associée aux exigences de détermination de la stabilité conformément aux lignes directrices de Santé Canada et de l'International Council for Harmonisation (ICH) est remplacée par ce qui suit :

1. Déterminer la stabilité d'une drogue avant sa mise en marché. La stabilité de la drogue doit également être déterminée avant d'apporter des changements importants à la formulation, aux méthodes de fabrication ou aux matériaux d'emballage qui pourraient avoir une incidence sur la durée de conservation de la drogue. Vous devriez déterminer la stabilité conformément aux lignes directrices de Santé Canada et de l'ICH.

L'interprétation 9 dans le GUI-0001 associée à l'exigence de validation des méthodes d'analyse conformément aux lignes directrices de l'ICH est remplacée par ce qui suit :

9. Veiller à ce qu'il ait été démontré que toutes les méthodes d'analyse utilisées pour évaluer la stabilité donnent des résultats exacts et cohérents. La démonstration de la cohérence devrait inclure une évaluation analytique satisfaisante des paramètres comme l'exactitude, la précision et la linéarité de diverses analyses d'échantillons dont les caractéristiques sont connues.

   Les essais doivent indiquer la stabilité (c.-à-d. qu'ils doivent être suffisamment spécifiques pour permettre la détection et la quantification des produits de dégradation et la distinction entre substances dégradées et substances non dégradées). Veiller à ce que les limites pour chaque produit de dégradation spécifié et non spécifié ainsi que pour l'ensemble des produits de dégradation soient conformes à l'autorisation de mise en marché.

Les interprétations 10 et 12 dans le GUI-0001 associées à l'exigence d'évaluation des données de stabilité conformément aux lignes directrices de l'ICH sont remplacées par ce qui suit :

10. Veiller à ce que la durée de conservation soit attribuée conformément à l'évaluation statistique appropriée des données de stabilité. Vérifier la durée de conservation à l'aide de données supplémentaires de stabilité à long terme, au fur et à mesure que ces données deviennent disponibles.

12. Dans le cas des produits importés, les études de stabilité provenant d'établissements étrangers sont acceptables à condition qu'elles satisfassent aux exigences des diverses directives de Santé Canada à propos de la stabilité et que l'établissement puisse prouver qu'il se conforme aux BPF. L'importateur/distributeur responsable de la qualité

devrait s'assurer que les protocoles d'étude sont conformes à l'autorisation de mise en marché. Il doit aussi examiner, mettre à jour et conserver les résultats en matière de stabilité.

C.02.028

L'interprétation 3 dans le GUI-0001 associée aux méthodes des extrêmes et de la matrice, conformément à l'ICH en ce qui a trait au programme permanent de stabilité, est remplacée par ce qui suit :

3. Inclure au moins un lot de chaque concentration d'une drogue ainsi que de chaque système de fermeture de contenant dans le programme permanent de stabilité pour chaque année où la drogue est fabriquée. Il faut tenir compte de la taille de l'emballage lors du choix des lots à inclure. Vous pouvez appliquer le principe des méthodes des extrêmes et de la matrice si cela est justifié.

Des modifications mineures apportées aux formulations (p. ex. ajout, suppression ou remplacement d'un parfum, d'une saveur ou d'une couleur) peuvent être acceptables sans avoir à présenter de nouvelles données sur la stabilité. Vous devez toutefois mener des tests de stabilité continus sur la formulation modifiée afin de démontrer que la modification proposée n'a pas d'incidence sur la qualité de la drogue. Vous pouvez mener ces études pendant la commercialisation du produit modifié.

Annexe A – Glossaire

Acronymes

AC : Avis de conformité

ARM : Accord de reconnaissance mutuelle

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CA : Certificat d'analyse

DIN : Numéro d'identification de drogue

DIN-HM : Numéro de drogue homéopathique

DTP : Document type de production

ICH : International Council for Harmonisation

IPA : Ingrédient pharmaceutique actif

LEPP : Licence d'établissement de produits pharmaceutiques

NPN : Numéro de produit de santé naturel

OMS : Organisation mondiale de la Santé

UFC : Unité formatrice de colonies

Termes

Les définitions ci-dessous expliquent de quelle façon les termes sont utilisés dans le présent document. Elles complètent les définitions fournies dans les *Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001)*.

Si une définition entre en contradiction avec celle de la *Loi sur les aliments et drogues* ou du *Règlement sur les aliments et drogues*, la définition de la *Loi* ou du *Règlement* prévaut.

Accord de reconnaissance mutuelle – « Accord international portant sur la reconnaissance mutuelle en matière de certification de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication des drogues » (C.01A.001(1)).

Analyser – Exécuter les analyses, y compris tous les examens, les évaluations et les analyses, conformément au titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Autorisation de mise en marché – Document juridique délivré par Santé Canada autorisant la vente d'une drogue ou d'un instrument médical, et fondé sur les exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et des règlements connexes en matière de santé et de sécurité. L'autorisation de commercialisation peut prendre la forme d'un avis de conformité (AC), d'une identification numérique de la drogue (DIN), d'une homologation dans le cas des instruments médicaux de classes II, III et IV, ou un numéro de produit naturel (NPN) ou un numéro de remède homéopathique (DIN-HM).

Certificat d'analyse (CA) – document comportant le nom et l'adresse du laboratoire ayant effectué la ou les analyses, le nom et les spécifications du ou des ingrédients, la ou les analyses effectuées, la ou les méthodes utilisées, les résultats numériques réels, la ou les dates d'approbation, la signature de la personne ayant donné son approbation et toute autre information technique jugée nécessaire pour son utilisation correcte.

Certificat de fabrication – Document émis par un fournisseur à un distributeur ou à un importateur, qui certifie qu'un lot ou un lot de fabrication spécifique d'une drogue a été produit conformément à ses documents types de production. Ce certificat inclut un sommaire détaillé de la documentation courante du lot de fabrication, ainsi que les références aux dates de modification, de fabrication et d'emballage, et il est signé et daté par le Service du contrôle de la qualité du fournisseur. Pour les drogues fabriquées, emballées-étiquetées et analysées dans des pays signataires d'un accord de reconnaissance mutuelle (ARM), le certificat de lot est considéré comme équivalent.

Certificat de lot – « Certificat délivré par le manufacturier d'un lot d'une drogue ou d'un lot de fabrication de celle-ci qui est, soit importée dans le cadre d'un accord de reconnaissance mutuelle, soit visée à la liste de drogues vendues sans ordonnance et non soumises à certaines analyses, et dans lequel le manufacturier :

(a) identifie le document-type de production pour la drogue et atteste que le lot ou le lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé conformé- ment aux méthodes énoncées dans le document-type;

(b) fournit une description détaillée de la drogue, y compris :

- (i) la liste des propriétés et des qualités de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue,
- (ii) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue;

(c) indique les méthodes d'analyse du lot ou lot de fabrication ainsi que les résultats analytiques détaillés obtenus;

(d) indique les adresses des bâtiments où le lot ou le lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé;

(e) atteste que le lot ou le lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé, selon le cas :

(i) s'agissant de la drogue importée dans le cadre d'un accord de reconnaissance mutuelle, conformément aux bonnes pratiques de fabrication de l'autorité réglementaire qui a reconnu les bâtiments comme satisfaisant à ses normes de bonnes pratiques de fabrication,

(ii) s'agissant de la drogue qui n'est pas importée dans le cadre d'un accord de reconnaissance mutuelle et qui est visée à la liste de drogues vendues sans ordonnance et non soumises à certaines analyses, conformément aux exigences prévues au titre 2. » (C.01A.001(1)

Un exemple du contenu d'un certificat de lot de fabrication est aussi décrit dans le document de Santé Canada intitulé Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot, qui a été élaboré avec les partenaires signataires d'un ARM, mais qui est tout de même pertinent pour les produits visés par l'annexe 7.

Contrôle des changements– Procédure écrite décrivant la mesure à prendre dans le cas où l'on propose un changement *(a)* aux installations, aux matériaux, à l'équipement et/ou aux procédés utilisés dans la fabrication, l'emballage et l'analyse des drogues, ou (b) tout changement pouvant avoir un effet sur la qualité ou le fonctionnement des systèmes auxiliaires.

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

Les titres 1A et 2 à 4 s'appliquent aux distributeurs suivants :

(a) le distributeur d'un ingrédient actif

(b) celui d'une drogue dont il a obtenu l'identification numérique. (C.01A.003)

Document type de production (DTP) – Documents comprenant les spécifications des matières premières, du matériel d'emballage et de la forme posologique emballée; la formule type (incluant la composition et les instructions décrites sous Formule type), les procédures d'échantillonnage et les procédures opératoires normalisées (PON) traitant des procédés critiques, que l'on fasse référence ou non à ces PON dans la formule type.

Données– Le terme « Données » s'entend de tous les dossiers originaux et de toutes les copies authentiques certifiées de dossiers originaux, y compris les données de base et les métadonnées, de même que toutes les transformations ultérieures et les rapports de ces données, qui sont consignés au moment de l'activité et qui permettent la reconstruction intégrale et l'évaluation complète de l'activité. (Adapté de l'ébauche de l'OMS)

Données brutes- Dossiers et documents d'origine conservés dans le format dans lequel ils ont été initialement produits (p. ex., support papier ou électronique), ou à titre de « copie authentique ». Les données brutes doivent être simultanément et précisément consignées à l'aide de moyens permanents. Pour l'équipement électronique de base qui n'enregistre pas de données électroniques ou qui ne fournit que des données imprimées (p. ex., balance ou pH-mètre), l'imprimé constitue en soi des données brutes. *(traduction de MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry, mars 2015)*

Drogue– « Sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

(a) 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;

(b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;

(c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés. »>

(Partie 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*)

Aux titres 1A et 2 du *Règlement sur les aliments et drogues,* le terme « drogue » : <ne vise pas le prémélange médicamenteux dilué; l'aliment médicamenté au sens du paragraphe 2(1) du Règlement de 1983 sur les aliments du bétail; l'ingrédient actif pour usage vétérinaire qui n'est pas un ingrédient actif pharmaceutique; l'ingrédient actif pharmaceutique pour usage vétérinaire qui peut être vendu sans ordonnance et qui est également un produit de santé naturel au sens du paragraphe 1(1) du Règlement sur les produits de santé naturels; la drogue utilisée uniquement pour une étude expérimentale menée conformément au certificat délivré en vertu de l'article C.08.015.> (C.01A.001(2))

Durée de conservation – période pendant laquelle une drogue est censée satisfaire aux spécifications approuvées, pourvu qu'elle soit entreposée dans les conditions définies sur l'étiquette et dans le système de fermeture et le contenant proposés.

Emballer – Tel que décrit sous « emballer-étiqueter », l'action d'emballer consiste à emballer une drogue dans son récipient immédiat. (adapté de C.01A.001(1))

Emballer-Étiqueter– « Emballer une drogue dans son récipient immédiat ou apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la drogue. » (C.01A.001(1)) Ceci inclue le ré-emballage et le ré-étiquetage de drogues préalablement emballées et étiquetées.

Étiquette – « Sont assimilés aux étiquettes les légendes, mots ou marques accompagnant les aliments, drogues, cosmétiques, instruments ou emballages. » (article 2 de la *Loi*) Tel que défini sous « emballer-étiqueter », l'action d'étiqueter renvoie à apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la drogue. (C.01A.001(1))

Fabricant ou **distributeur** – Voir « distributeur ».

Fiche de lot de fabrication– Fiches démontrant que le lot de fabrication d'une drogue a été fabriqué conformément aux documents types de production approuvés

Forme posologique– Drogue qui a été traitée au point d'être maintenant sous une forme pouvant être administrée en doses individuelles, sauf indication contraire dans le Règlement sur les aliments et drogues.

Importer – « Importer une drogue au Canada en vue de la vente. » (C.01A.001(1))

Ingrédient actif – « Drogue qui, lorsqu'elle est utilisée comme matière première dans la manufacture d'une drogue sous forme posologique, lui confère les effets recherchés. » (C.01A.001(1))

Ingrédient médicinal– Voir « ingrédient pharmaceutique actif ».

Ingrédient pharmaceutique actif – comprend tout ingrédient actif utilisé dans la manufacture d'un produit pharmaceutique [C.01A.001(1)].

Remarque : aux fins des présentes lignes directrices, cette définition comprend également : un ingrédient actif utilisé dans la fabrication d'un produit pharmaceutique d'origine non biologique et qui figure à l'annexe C de la *Loi*.

Licence d'établissement pour produits pharmaceutiques – licence délivrée à une personne au Canada pour effectuer des activités requérant une licence dans un bâtiment que l'on a inspecté et que l'on a jugé conforme aux exigences des titres 2 à 4 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Liste de drogues vendues sans ordonnance et non soumises à certaines analyses - Liste de drogues figurant dans le document intitulé Liste de drogues vendues sans ordonnance pour lesquelles les analyses requises en vertu des paragraphes C.02.019(1) et (2) du Règlement sur les aliments et drogues ne s'appliquent pas, publié par le gouvernement du Canada sur son site Web, avec ses modifications successives. (C.01A.001(1))

Lot – voir « Lot de fabrication (ou lot) »

Lot de fabrication (ou lot) – quantité spécifique de matière produite dans le cadre d'un procédé ou d'une série de procédés, de sorte que le lot devrait être homogène à l'intérieur des limites prescrites. Dans le cas d'une production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixe, soit par la quantité produite à l'intérieur d'un intervalle de temps fixe (ICH Q7).

Manufacturer – « Préparer et conserver une drogue en vue de la vendre. » (C.01A.001(1))

Matière première – toute substance, autre qu'une drogue semi-finie ou que du matériel d'emballage, destinée à être utilisée dans la fabrication de drogues, y compris les substances qui apparaissent dans la formule type, mais qui sont absentes dans le produit fini, tels que les solvants et les adjuvants de procédé.

Méthode de la matrice – « Conception d'une étude de stabilité, où seul un sous-ensemble sélectionné du nombre total d'échantillons possibles pour toutes les combinaisons de facteurs est soumis aux essais à un point précis dans le temps. En un point ultérieur dans le temps, un autre sous-ensemble d'échantillons représentant toutes les combinaisons de facteurs est soumis aux essais. La méthode suppose que la stabilité des sous-ensembles d'échantillons soumis aux essais représente la stabilité de tous les échantillons en un point donné dans le temps. Les différences dans les échantillons pour le même produit médicamenteux doivent indiquer, par exemple, s'il s'agit de différents lots, différentes puissances, différentes tailles d'un même contenant et du même système de fermeture et, peut-être dans certains cas, différents systèmes de fermeture de contenants.» (ICH Q1A)

Méthodes des extrêmes – «Étude de la stabilité où ne sont soumis aux essais que les échantillons aux extrêmes de certaines variables (p. ex. teneur, volume du contenant), selon les mêmes critères de temps que dans les études complètes. L'étude suppose que la stabilité des échantillons correspondant à des conditions intermédiaires serait représentée par celle des extrêmes. Lorsque toute une gamme de formes posologiques de teneur variable doit être étudiée, l'utilisation des extrêmes peut se révéler particulièrement utile s'il existe une relation très étroite, par leur composition, entre les diverses teneurs (p. ex. une série de comprimés produits par différentes forces de compression d'un même granulé de base, ou une série de capsules obtenues avec différents poids de remplissage de la même granulation dans des capsules de différentes tailles). La

méthode des extrêmes peut s'appliquer à différents volumes de contenant ou à différents produits placés dans des contenants munis du même type de fermeture. » (ICH Q1A)

Numéro d'identification de la drogue – Le numéro d'identification d'une drogue (DIN) s'entend d'un code numérique de huit chiffres attribué par Santé Canada pour chaque drogue commercialisée au Canada. Un DIN énumère uniquement les caractéristiques du produit suivantes : fabricant; nom du produit; ingrédient médicinal; force de l'ingrédient médicinal; forme posologique et voie d'administration.

Numéro de lot – «Désigne combinaison de lettres, de chiffres ou de lettres et de chiffres au moyen de laquelle tout aliment ou une drogue peut être retracé au cours de la fabrication et identifié au cours de la distribution. » (A.01.010)

Pays participant à un ARM – Pays participant à un accord de reconnaissance mutuelle avec le Canada. (C.01A.001(1))

Personne – toute personne qui n'est pas un importateur, par exemple, un détaillant.

Procédé critique– Procédé pouvant, s'il n'est pas maîtrisé correctement, entraîner d'importantes différences dans la qualité d'un produit fini.

Procédure de conversion – Série logique d'étapes validées assurant un nettoyage adéquat des locaux et de l'équipement avant le traitement d'un produit différent.

Procédure opératoire normalisée (PON) – Procédure écrite indiquant comment exécuter des opérations qui ne s'appliquent pas nécessairement de façon spécifique à un produit ou un matériel donné, mais qui peuvent être de nature plus générale (par exemple : utilisation, entretien et nettoyage de l'équipement; validation; nettoyage des locaux et contrôle de l'environnement; échantillonnage et inspection). Certaines de ces procédures peuvent servir de complément au document type et

Produit de soins personnels – substance ou mélange de substances qui est généralement reconnu par le public comme un produit de nettoyage ou de toilettage quotidien. Les produits de soins personnels appartiennent à l'une des trois catégories réglementées au Canada, soit les cosmétiques, les drogues ou les produits de santé naturels.

Produit fini – Produit ayant subi toutes les étapes de la production, y compris l'emballage dans son contenant final et l'étiquetage.

Quarantaine – Statut des matières isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces dans l'attente d'une décision quant à leur approbation ou à leur rejet. (ICH thème 7)

Région ou pays reconnu – pays figurant dans la liste des pays étrangers et de leurs autorités administratives compétentes au sens de l'application du paragraphe C.02.019(5) du *Règlement sur les aliments et drogues*, qui est publiée sur le site Web du gouvernement du Canada et qui est modifiée de temps à autre.

Spécifications – «S'entend de la description détaillée d'une drogue, de la matière première utilisées dans cette drogue, ou du matériel d'emballage de la drogue, y compris :

(a) la liste des propriétés et des qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage qui ont trait à la fabrication, à l'emballage et à l'emploi de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,

(b) une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,

(c) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage. » (C.02.002.)

Validation – Programme documenté fournissant un degré élevé d'assurance qu'un procédé, une méthode ou un système produira de façon constante un résultat répondant aux critères d'acceptation prédéterminés. (ICH thème 7)

Vendre (Sell) – « Vendre comprend mettre en vente, exposer pour la vente, avoir en sa possession pour la vente et distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie. » (article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*)

Annexe B – Références

Lois et règlements

Loi sur les aliments et drogues
https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/f-27/

Drogues en vente libre : Monographie de la catégorie IV
https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/medicaments-vente-libre-monographie-categorie-iv.html

Règlements sur les aliments et drogues
https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/

Règlement sur les produits de santé naturels
https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2003-196/

Bonnes pratiques de fabrication

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) (GUI-0104)
https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/information-produits-sante/drogues/lignes-directrices-ingredients-pharmaceutiques-actifs-0104.html

Guide sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001)
https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/bpf-lignes-directrices-0001.html

Lignes directrices internationales

Accords de reconnaissance mutuelle
https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/international/accords-reconnaissance-mutuelle.html

Documents de l'International Council for Harmonisation (ICH) (Q1 A-E) – Tests de stabilité pour les nouvelles substances et nouveaux produits pharmaceutiques
https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite.html

Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot
https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/international/accords-reconnaissance-mutuelle/exigences-internationales-harmonisees-certification-lot.html