

---

# Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Qualité des médicaments de l'Annexe C

Date d'entrée en vigueur : 15 mai 2026



Produits de santé

**Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.** Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title:

Guidance on post-notice of compliance changes: Quality for Schedule C drugs

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

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

© Sa Majesté le Roi du Chef du Canada, représenté par la ministre de la Santé, 2026

Date de publication : mai 2026

À moins d'avis contraire, vous pouvez reproduire le contenu de cette publication ou ce produit en totalité ou en partie à des fins non commerciales, dans tout format, sans frais ni autre permission. Les reproductions ou distributions commerciales sont interdites sans obtenir la permission écrite de l'administrateur du droit d'auteur de Santé Canada. Pour obtenir une permission de reproduire du contenu appartenant au gouvernement du Canada pour des fins commerciales, communiquez avec [pubsadmin@hc-sc.gc.ca](mailto:pubsadmin@hc-sc.gc.ca).

Cat. : H164-426/2026F-PDF  
ISBN : 978-0-660-99582-3  
Pub. : 260046



## Produits de santé

### Registre des révisions du document

Date	Nature du changement et justification	Emplacement
<b>15 septembre 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Changements administratifs</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Document entier</li></ul>
<b>15 octobre 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Annexes 1 à 4 : Révisions ou clarifications pour divers changements à la qualité du document.</li><li>• Annexe 7 : Autres exemples de changements de niveau IV.</li><li>• Annexe 8 : Ajout d'une définition</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Annexes 3, 7, 8</li></ul>
<b>février 2016</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Annexes 1, 2, 3 : Autres révisions ou clarifications pour divers changements à la qualité</li><li>• Annexe 8 - ajout d'acronymes et de définitions</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Annexes 1, 2, 3, 8</li></ul>
<b>19 octobre 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Annexes 1, 2, 3, 4 : Ajout, suppression ou modification à la description de certains changements concernant la qualité, conditions à remplir,</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Annexes 1, 2, 3, 4, 7, 8</li></ul>

Date	Nature du changement et justification	Emplacement
	<p>catégories de rapport, et les données à l'appui requises</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Annexe 7 : Ajout d'un exemple, modification d'exemples existants</li> <li>• Annexe 8 : Révision à un acronyme existant et l'ajout de nouveaux acronymes</li> <li>• Reformulation de diverses sections afin d'ajouter de la clarté au texte existant et de fournir une cohérence avec les avis ou les politiques qui ont été publiés depuis la dernière mise à jour</li> <li>• Mise à jour du texte pour refléter l'adoption par Santé Canada des lignes directrices ou des annexes de l'ICH (par exemple, Q4B, Q8 et Q11)</li> <li>• Préciser quand les changements de niveau III devraient être déposés et de la documentation à soumettre</li> </ul>	
<p><b>22 juillet 2021</b></p>	<p>Dans la section Produit médicamenteux - Trousses/Produits :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ajout du Changement 28b</b> : Modification des</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Génération du document d'accompagnement pour les drogues de l'Annexe C</li> </ul>

Date	Nature du changement et justification	Emplacement
	<p>spécifications du composant élastomère d'un système récipient-fermeture</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Changement 35</b> : Ajout d'exemples à la liste</li> </ul> <p>Dans la section Générateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Changement 4b</b> : Ajout d'exemples à la liste</li> <li>• <b>Changement 5</b> : Ajout d'exemples à la liste</li> </ul>	
<p><b>15 mai 2026</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nouveau format</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Document entier</li> </ul>



## Produits de santé

### Table de matières

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
Portée .....	1
Renseignements généraux .....	1
<b>Changements de Niveau III – Déclarations (changements mineurs à la qualité).....</b>	<b>3</b>
<b>Changements multiples .....</b>	<b>3</b>
<b>Vérification de l’uniformité des lots.....</b>	<b>3</b>
<b>Évaluation sur place.....</b>	<b>4</b>
<b>Substance médicamenteuse – Trousses ou produits radiopharmaceutiques contenant des substances d’origine chimique.....</b>	<b>4</b>
Renseignements généraux .....	4
Fabrication .....	5
Caractérisation.....	11
Contrôle de la substance médicamenteuse .....	12
Contenant et dispositif de fermeture .....	17
Stabilité .....	18
<b>Substance médicamenteuse – Trousses ou produits radiopharmaceutiques contenant des substances médicamenteuses d’origine biologique .....</b>	<b>21</b>
<b>Produit médicamenteux – Trousses ou produits radiopharmaceutiques contenant des substances médicamenteuses d’origine chimique ou biologique .....</b>	<b>21</b>
Description et composition du produit médicamenteux.....	21
Développement pharmaceutique .....	27
Fabrication .....	28
Contrôle des excipients.....	34
Contrôle du produit médicamenteux .....	41
Normes et matériels de référence.....	45
Contenant/dispositif de fermeture .....	47
Stabilité .....	53
<b>Produit médicamenteux – Générateurs .....</b>	<b>58</b>
Description et composition du générateur.....	58
Développement pharmaceutique .....	61
Fabrication .....	62
Contrôle du radionucléide parent .....	67
Contrôle du générateur .....	71
Normes et matériels de référence.....	75
Accessoires du générateur .....	77
Stabilité .....	79

<b>Annexe 1 : Exemples de changements de Niveau IV (Changements non-reportés) .</b>	<b>83</b>
<b>Annexe 2 : Recommandations relatives à la réalisation et à l'évaluation de profils comparatifs de dissolution .....</b>	<b>85</b>
<b>Remarque sur les lignes directrices en général .....</b>	<b>88</b>

## Introduction

La ligne directrice de Santé Canada intitulée *Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Document de synthèse sur la qualité pour les médicaments biologiques et les médicaments de l'Annexe C destinés à l'usage humain* devrait être consultée pour de l'information générale concernant les changements survenus après l'avis de conformité et la classification de ceux-ci.

## Portée

Cette ligne directrice devrait être consultée pour l'évaluation des changements applicables aux drogues de l'Annexe C par la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR) de Santé Canada. Cette ligne directrice clarifie uniquement la catégorie de déclarations pour les changements liés à la qualité. Ces changements liés à la qualité peuvent affecter d'autres aspects réglementaires du produit tels que l'administration, l'étiquetage ou les exigences liées aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF). Les lignes directrices référencées doivent donc être consultées pour déterminer les exigences de déclaration pour ces changements.

## Renseignements généraux

Les produits radiopharmaceutiques, les trousse et les générateurs sont énumérés à l'Annexe C de la *Loi sur les aliments et drogues* et sont régis par le *Règlement sur les aliments et drogues*. Les produits radiopharmaceutiques sont des produits médicamenteux pré-radiomarqués, prêts pour l'administration au patient. Les trousse contiennent une substance médicamenteuse, d'origine soit chimique ou biologique, qui est reconstituée avec le radioisotope recommandé, immédiatement avant l'administration au patient. Les générateurs contiennent un radionucléide mère qui subit une désintégration pour devenir un radionucléide de filiation (p. ex. Mo-99 à Tc-99m), et qui subit ensuite une élution à partir du générateur pour être utilisé dans des trousse de reconstitution ou être administré directement au patient. Chacun de ces produits contient des radionucléides qui subissent une désintégration spontanée de noyau instable avec émission de particules nucléaires ou de photons (p. ex. rayonnement en positrons, émetteurs alpha, gamma ou bêta négatif).

Selon les lignes directrices énoncées ci-dessous, un produit radiomarqué qui résulte de la reconstitution d'une trousse est nommé « produit médicamenteux reconstitué final » afin de le distinguer d'un produit médicamenteux pré-radiomarqué (produit

radiopharmaceutique). Ces deux types de produits radiopharmaceutiques sont traités ensemble, mais les générateurs sont traités séparément. Les exemples sont regroupés, en ordre, de la façon suivante :

- Substance médicamenteuse – Trousses ou produits radiopharmaceutiques contenant des substances d'origine chimique
- Substance médicamenteuse – Trousses ou produits radiopharmaceutiques contenant des substances d'origine biologique
- Produit médicamenteux – Trousses ou produits radiopharmaceutiques contenant des substances d'origine chimique ou biologique
- Produit médicamenteux – Générateurs

L'information est résumée dans les tableaux, et offre des recommandations en ce qui concerne :

- a. les conditions à remplir pour qu'un changement soit classé comme étant un changement de Niveau I, II ou III. Si une des conditions énoncées pour un changement donné ne sont pas remplies, le changement est automatiquement considéré comme un changement du niveau supérieur suivant (p. ex., si une des conditions recommandées pour un changement de Niveau II devant faire l'objet d'un Préavis de modification ne sont pas remplies, le changement est considéré comme un changement de Niveau I devant faire l'objet d'un Supplément). Pareillement, si une des conditions recommandées pour un Niveau III - Déclaration annuelle ne sont pas remplies, le changement exige un préavis de modification.
- b. les données à l'appui pour un changement donné, qu'elles doivent être présentées à Santé Canada et/ou conservées par le promoteur. Le cas échéant, les modules correspondants du Document technique commun (DTC) concernant les données à l'appui ont été indiquées entre crochets. Une justification satisfaisante doit être fournie si ces données ne peuvent pas être présentées. Comme décrit dans le document de synthèse, toutes les données que le promoteur a pu produire pour appuyer un changement de Niveau III - Déclaration annuelle, ne devraient pas être soumises avec le Formulaire de déclaration de changements de niveau III de Santé Canada : Changements survenus après l'avis de conformité (AC), mais devraient être mises à la disposition de Santé Canada dans un délai de trente (30) jours civils, si le Ministère en fait la demande.
- c. les catégories de déclaration (c.-à-d. Supplément, Préavis de modification ou Déclaration annuelle).

Pour des raisons pratiques, les exemples de changements sont organisés selon le format défini par le Common Technical Document (CTD). Veuillez-vous référer aux lignes directrices à l'intention de l'industrie :

- [Radiopharmaceutiques, trousses et générateurs : Renseignements pour les présentations de médicaments de l'Annexe C](#)

## Changements de Niveau III – Déclarations (changements mineurs à la qualité)

Pour les produits radiopharmaceutiques (Drogues - Annexe C), à moins d'avis contraire dans les tables, tous les changements de Niveau III doivent être signalés en tant que notification annuelle, à moins que le changement de qualité mineur ne résulte du déclassement d'un changement de qualité majeur ou modéré à un changement de qualité mineur en raison de l'exécution d'un protocole de gestion des changements post-approbation approuvée lorsque les catégories de déclaration ont été négociées pour être classées comme notification immédiate plutôt que comme catégorie de déclaration typique supérieure.

## Changements multiples

Les changements multiples de Niveau II (liés à la qualité d'un même produit) peuvent être regroupés à condition qu'ils soient reliés ou appuyés par la même information. Si les changements sont reliés, le promoteur devrait décrire le lien direct entre eux. Les promoteurs devraient également s'assurer que les documents soumis pour chaque changement satisfont aux exigences de la section correspondante de cette ligne directrice. Pour les applications contenant des changements multiples, le promoteur devrait clairement indiquer l'information qui appuie un changement en particulier.

Dans le cas où de trop nombreux changements sont présentés dans la même application où lorsque certains problèmes ont été rencontrés pour un changement en particulier nécessitant une évaluation plus approfondie, Santé Canada se réserve le droit de séparer les changements dans différentes applications.

En présence d'un changement affectant plusieurs drogues, une application pour chaque drogue doit être présentée. Cependant, l'information pour appuyer ces changements peut être présentée avec renvois à une autre application.

## Vérification de l'uniformité des lots

Pour les produits radiopharmaceutiques (Drogues - Annexe C) possédant une substance médicamenteuse d'origine biologique, il est fréquent pour le Ministère de demander aux promoteurs de soumettre des échantillons afin d'appuyer l'information fournie dans les

Suppléments et dans certain cas dans les Préavis de modification. Ces échantillons doivent être représentatifs des changements proposés et doivent provenir de trois à cinq lots fabriqués consécutivement. Les promoteurs sont encouragés à discuter des exigences relatives à la vérification de l'uniformité des lots avant de soumettre leurs Suppléments ou Préavis de modification. Cette information sera confirmée lors de l'évaluation.

Pour plus d'information, les promoteurs sont également priés de consulter les :

- [Lignes directrices sur le Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D \(produits biologiques\)](#)

## Évaluation sur place

Pour les produits radiopharmaceutiques (Drogues - Annexe C) possédant une substance médicamenteuse d'origine biologique, une évaluation sur place peut être requise afin d'appuyer l'information fournie dans les Suppléments et, plus rarement, dans les Préavis de modification. Les promoteurs sont encouragés à discuter des exigences relatives à l'évaluation sur place avant de soumettre leurs Suppléments ou Préavis de modification. Cette information sera confirmée lors de l'évaluation.

## Substance médicamenteuse – Trousses ou produits radiopharmaceutiques contenant des substances d'origine chimique

### Renseignements généraux

Tableau 1 : Changement touchant le nom de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement touchant le nom de la substance médicamenteuse	1	1-2	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Confirmation que les renseignements concernant la substance médicamenteuse n'ont pas changés par suite du changement apporté (p. ex., des renvois à la présentation de drogue approuvée antérieurement devraient être fournis, dont la marque nominative du produit médicamenteux, le nom du fabricant/promoteur, le type de présentation, le numéro de contrôle, la date d'approbation).

## Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit (selon celles qui s'appliquent, p. ex. : Page-titre et sections Entreposage et stabilité, Formes posologiques, composition et conditionnement (partie I) et Renseignements pharmaceutiques (partie II)] de même que les étiquettes intérieures et extérieures.
2. (S.1.1) Renseignements sur la nomenclature modifiée de la substance médicamenteuse [p. ex. : nom(s) chimique(s), nom officinal] et preuve que le nom modifié de la substance médicamenteuse est reconnu (p. ex. : INN recommandée, USAN, BAN).

## Fabrication

**Tableau 2 : Remplacement ou ajout d'un site de fabrication et/ou d'un fabricant**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
La fabrication d'un produit de départ, d'un produit intermédiaire ou de la substance médicamenteuse	Aucune	1-9	Supplément
	3,5	2-9	Préavis de modification
	1-5	3-7	Déclaration annuelle

**Tableau 3 : Suppression d'un site de fabrication ou d'un fabricant d'un produit de départ, d'un produit intermédiaire ou de la substance médicamenteuse**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Suppression d'un site de fabrication ou d'un fabricant d'un produit de départ, d'un produit intermédiaire ou de la substance médicamenteuse	Aucune	Aucune	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement de Niveau I ou Niveau II aux spécifications de la substance médicamenteuse.
2. Aucun changement à la voie de synthèse, aux caractéristiques physiques et au profil d'impureté de la substance médicamenteuse. (c.-à-d., aucune nouvelle impureté plus de 0.1%, aucune modification à la limite réglementaire du totale des impuretés, ainsi que tout solvant résiduel est dans les limites fixées par l'ICH).
3. Si des matières d'origine humaine ou animale sont utilisées dans le procédé, le fabricant n'a recours à aucun nouveau fournisseur pour lequel une évaluation des données sur la sécurité virologique ou une évaluation des risques liés à l'EST est requise.
4. Le changement ne concerne pas une substance médicamenteuse stérile.
5. Le changement concerne une substance médicamenteuse qui est une entité chimique distincte (ceci n'inclus pas un complexe polymérique).

## Données à l'appui

1. (1,5) Données sur la sécurité virologique (voir Condition 3) ou données cliniques et/ou sur la bioéquivalence (voir Condition 5) selon celles qui s'appliquent à inclure dans les modules CTD 1 et 5.
2. (1.2.5) Statut concernant la licence d'établissement et les BPF.
3. (S) Nouvelle FMM ou FMM mise à jour (avec une lettre d'autorisation, fournie au Module 1) ou renseignements pertinents sur la substance médicamenteuse.
4. (S.2) Confirmation que la voie de synthèse, les contrôles en cours de fabrication, le contrôle des matières et les spécifications du produit intermédiaire ou de la substance médicamenteuse (selon le cas) entrant dans le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse modifiée sont les mêmes que ceux qui ont été approuvés antérieurement, ou renseignements révisés si un quelconque de ces éléments a changé.

5. (S.2.1) Nom, adresse et responsabilité du nouveau site ou du nouvel établissement de production participant à la fabrication et aux essais.
6. (S.2.3) Pour ce qui est des substances médicamenteuses ou substances médicamenteuses fabriquées avec des réactifs obtenus de sources qui présentent un risque de transmission des agents de l'EST/ESB (p. ex., provenant de ruminants), renseignements et preuve que la matière ne pose pas un risque potentiel d'EST/ESB (p. ex., nom du fabricant, espèce et tissus d'où provient la matière, pays d'origine des animaux sources, son utilisation et son acceptation antérieure).
7. (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyses ou compte-rendu des analyses des lots et sommaire des résultats, sous forme de tableau comparatif pour un lot de la substance médicamenteuse fabriqué au site approuvé et proposé. Si une gamme de taille de lots est proposée, un lot de l'échelle la plus basse et un lot de l'échelle la plus élevée devraient être fournis.
8. (S.7.3) Données sur la stabilité d'un (1) lot avec un minimum de trois (3) mois d'essais accélérés (ou intermédiaires selon le cas) et trois (3) mois d'essais à long terme de la substance médicamenteuse proposée.
9. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation et nouvel engagement à l'égard de la stabilité à inclure le premier lot de fabrication commerciale du produit médicamenteux fabriqué à partir la substance médicamenteuse modifiée dans le programme d'études de longue durée sur la stabilité (les méthodes des extrêmes et de la matrice pour des multiples teneurs et composants d'emballages pourraient être appliquées, si cela est justifié sur le plan scientifique).

**Tableau 4 : Changement touchant le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse ou du produit intermédiaire**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement touchant le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse ou du produit intermédiaire	1	1-11	Supplément
	1-4,8	2-9,11	Préavis de modification
	1-8	2-6,8-9,11	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement dans le caractère identique de la substance médicamenteuse tel que le définit la politique de Santé Canada intitulée Interprétation de l'expression «ingrédient médicinal identique».
2. Aucun changement à l'état physique de la substance médicamenteuse (p.ex. cristallin, amorphe, solide, semi-solide, liquide, gaz).
3. Pour les substances médicamenteuses à faible solubilité, aucun changement à la forme polymorphique ou à la distribution de la taille des particules.
4. Si des matières d'origine humaine ou animale sont utilisées dans le procédé, le fabricant n'a recours à aucun nouveau procédé pour lequel une évaluation des données sur la sécurité virologique ou une évaluation des risques liés à l'EST est requise.
5. Aucun changement de Niveau I ou de Niveau II aux spécifications de la substance médicamenteuse.
6. Aucun changement à la voie de synthèse (les produits intermédiaires demeurent les mêmes), aux caractéristiques physiques et au profil d'impureté de la substance médicamenteuse (c.-à-d., aucune nouvelle impureté plus de 0.1%), aucune modification à la limite réglementaire du totale des impuretés, ainsi que tout solvant résiduel est dans les limites fixées par l'ICH.
7. Le changement ne concerne pas une substance médicamenteuse stérile.
8. Le changement concerne une substance médicamenteuse qui est une entité chimique distincte (ceci n'inclut pas un complexe polymérique).

## Données à l'appui

1. (1,5) Données sur la sécurité virologique (voir condition 4) ou données cliniques et/ou sur la bioéquivalence (voir condition 3 et 8) selon celles qui s'appliquent à inclure dans les modules CTD 1 et 5.
2. (S) Nouvelle FMM ou FMM mise à jour (avec une lettre d'autorisation, fournie au Module 1) ou renseignements pertinents sur la substance médicamenteuse.
3. (S.2.2) Organigramme du ou des procédés de synthèse modifiés et brève description du ou des procédés de fabrication modifiés, incluant une comparaison avec le procédé approuvé.
4. (S.2.3) Renseignements sur la qualité et le contrôle des matières (p. ex., matières premières, produits de départ, solvants, réactifs, catalyseurs) utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse modifiée.
5. (S.2.3) Pour ce qui est des substances médicamenteuses ou substances médicamenteuses fabriquées avec des réactifs obtenus de sources qui présentent

un risque de transmission des agents de l'EST/ESB (p. ex., provenant de ruminants), renseignements et preuve que la matière ne pose pas un risque potentiel d'EST/ESB (p. ex., nom du fabricant, espèce et tissus d'où provient la matière, pays d'origine des animaux sources, son utilisation et son acceptation antérieure).

6. (S.2.4) Renseignements sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les contrôles des produits intermédiaires de la substance médicamenteuse modifiée, incluant une comparaison avec les mesures de contrôle approuvées.
7. (S.2.5) Preuve de validation du procédé et/ou études d'évaluation de stérilisation.
8. (S.3.1) S'il y a lieu, preuve sur les études d'élucidation de la structure chimique.
9. (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyses ou compte-rendu des analyses des lots et sommaire des résultats, sous forme de tableau comparatif, pour un (1) lot du procédé approuvé et celui qui est proposé.
10. (S.7.3) Résultats de deux (2) lots d'au moins trois (3) mois d'essais accélérés (ou essais intermédiaires si nécessaire) et de trois (3) mois d'essais à long terme de la substance médicamenteuse modifiée.
11. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation et nouvel engagement à l'égard de la stabilité à inclure le premier lot de fabrication commerciale du produit médicamenteux utilisant la substance médicamenteuse modifiée dans le programme à long terme d'études sur la stabilité.

**Tableau 5 : Changement touchant la taille des lots de la substance médicamenteuse**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement touchant la taille des lots de la substance médicamenteuse	Aucune	1-4	Préavis de modification
	1-8	1-4	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement à la proportionnalité des matières premières.
2. Les changements à la méthode de fabrication sont uniquement ceux rendus nécessaires par le changement apporté à la taille des lots (p. ex., l'utilisation d'équipement de dimension différente).

3. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements inattendus, défaut de rencontrer les spécifications, survenus au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
4. Aucun changement de Niveau I ou Niveau II aux spécifications de la substance médicamenteuse.
5. Le changement ne touche pas les méthodes de stérilisation d'une substance médicamenteuse stérile.
6. Le changement concerne une substance médicamenteuse qui est une entité chimique distincte (ceci n'inclus pas un complexe polymérique).
7. Le changement ne concerne pas une substance médicamenteuse stérile.
8. Il n'y a aucun changement dans le profil de stabilité de la substance médicamenteuse fabriquée à l'aide de la nouvelle taille du lot

### Données à l'appui

1. (S.2.2) Une brève description du ou des procédés de fabrication modifiés.
2. (S.2.5) Preuve de validation du procédé et/ou études d'évaluation de stérilisation.
3. (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyses et sommaire des résultats, sous forme de tableau comparatif, pour au moins un (1) lot.
4. (S.7.3) Données sur la stabilité d'un (1) lot avec un minimum de trois (3) mois d'essais accélérés (ou intermédiaires, selon le cas) et trois (3) mois d'essais à long terme de la substance médicamenteuse proposée.

**Tableau 6 : Changement aux contrôles des matières (p. ex., matières premières, produits de départ, solvants, réactifs, catalyseurs) ou aux contrôles effectués aux étapes critiques de la fabrication de la substance médicamenteuse**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement aux contrôles des matières (p. ex., matières premières, produits de départ, solvants, réactifs, catalyseurs) ou aux contrôles effectués aux étapes critiques de la fabrication de la substance médicamenteuse	Aucune	1 ou 2-4	Préavis de modification
	1-5	1 ou 2,4	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement de Niveau I ou Niveau II aux spécifications de la substance médicamenteuse.
2. Aucun changement au profil d'impureté de la substance médicamenteuse (c.-à-d., aucune nouvelle impureté plus de 0.1%, aucune modification à la limite réglementaire du totale des impuretés, ainsi que tout solvant résiduel est dans les limites fixées par l'ICH).
3. Le changement aux contrôles ne constitue pas un relâchement des contrôles approuvés, et n'est pas rendu nécessaire par des événements inattendus, défaut de rencontrer les spécifications, survenus au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
4. Le changement ne touche pas les méthodes de stérilisation d'une substance médicamenteuse stérile.
5. Le changement concerne une substance médicamenteuse qui est une entité chimique distincte (ceci n'inclus pas un complexe polymérique).

## Données à l'appui

1. (S.2.3) Renseignements sur la qualité et le contrôle des matières (p. ex., matières premières, produits de départ, solvants, réactifs, catalyseurs) utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse modifiée.
2. (S.2.4) Renseignements sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les contrôles des produits intermédiaires de la substance médicamenteuse modifiée.
3. (S.2.5) Preuve de la validation du procédé et/ou études d'évaluation de stérilisation.
4. (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyses ou compte-rendu des analyses des lots, et sommaire des résultats, sous forme de tableau comparatif, pour un (1) lot de la substance médicamenteuse fabriqué par les méthodes approuvées et modifiées.

## Caractérisation

Il n'y a aucun exemple de changements relatifs à la qualité pour cette section qui n'ont pas été couverts dans d'autres sections.

## Contrôle de la substance médicamenteuse

**Tableau 7 : Changements ayant une incidence sur les épreuves de contrôle de la qualité (CQ) du produit médicamenteux**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Transfert des activités liées au contrôle de la qualité pour un essai non officinal (à l'interne) vers une nouvelle entreprise, vers un nouveau bâtiment au sein d'une même entreprise ou vers un laboratoire différent dans le même bâtiment.	Aucune	1-2	Préavis de modification
	1	1-2	Déclaration annuelle
b. Transfert des activités liées au CQ pour un essai officinal vers une nouvelle entreprise non inscrite sur la licence d'établissement du fabricant/promoteur	2	1-2	Déclaration annuelle

### Conditions

1. Le transfert implique la relocalisation de l'équipement et du personnel de laboratoire dans le nouveau laboratoire ou bâtiment.
2. L'épreuve de CQ transférée n'est pas un essai d'activité.

### Données à l'appui

1. (P.3.5) Renseignements attestant la qualification du transfert de technologie pour l'essai non officinal ou la vérification de l'essai officinal.
2. Évidence que le nouveau site/bâtiment est conforme aux BPF.

**Tableau 8 : Changement à la norme déclarée pour la substance médicamenteuse**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement à la norme déclarée pour la substance médicamenteuse (p. ex., d'une norme maison à une norme d'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B) ou d'une norme mentionnée à l'Annexe B à une autre norme d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B.	1-3	1-4	Déclaration annuelle

**Tableau 9 : Changement à la spécification de la substance médicamenteuse pour respecter une monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement à la spécification de la substance médicamenteuse pour respecter une monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B	1-2	1-4	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Le changement n'est effectué que pour respecter la pharmacopée mentionnée à l'Annexe B.
2. Aucun changement de Niveau I ou Niveau II aux spécifications (en ce qui touche les propriétés fonctionnelles de la substance médicamenteuse, p. ex. distribution par taille des particules, forme polymorphique), et les essais ayant un impact sur la sûreté du produit (stérilité, endotoxines bactériennes).
3. Aucune suppression ou assouplissement d'un essai, d'une procédure analytique ou d'un critère d'acceptation pour des essais qui ne se retrouvent pas dans l'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B.

## Données à l'appui

1. (S.4.1) Spécification mise à jour, et approuvée par le contrôle de la qualité de la substance médicamenteuse modifiée.
2. (S.4.3) Si une méthode d'analyse maison est employée et qu'une norme d'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B est déclarée, résultats de l'étude d'équivalence entre la méthode maison et celle de la pharmacopée.
3. (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyses ou compte-rendu des analyses des lots et sommaire des résultats, sous forme de tableau, pour au moins un (1) lot, si des nouveaux essais et/ou procédures analytiques sont appliqués.
4. (S.4.5) Justification de la spécification de la substance médicamenteuse modifiée (p. ex., démonstration du caractère adéquat de la monographie pour contrôler la substance médicamenteuse, y compris les impuretés).

**Tableau 10 : Changement aux spécifications relatives à la libération de la substance médicamenteuse ou à la durée de conservations, incluant des tests et des critères d'acceptation**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Pour les produits stériles, le remplacement de l'essai de stérilité par une dérogation relative à la libération en fonction des paramètres du procédé de fabrication	Aucune	1-7	Supplément
b. La suppression d'un essai	Aucune	2,7	Préavis de modification
	1-2,5	2,7	Déclaration annuelle
c. Le remplacement d'un essai	1-7	2-5,7	Déclaration annuelle
d. L'ajout d'un essai	1,3-4,6-7	2-5,7	Déclaration annuelle
e. L'assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	2,7	Préavis de modification

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
	1,4,6-7	2,7	Déclaration annuelle
f. Le resserrement d'un critère d'acceptation	2	2,7	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements inattendus, défaut de rencontrer les spécifications, survenus au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
2. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés.
3. Les nouvelles méthodes d'analyses, le cas échéant, ne concernent pas une nouvelle technique non standard ou une technique standard employée d'une manière nouvelle.
4. Aucun changement au profil d'impureté ayant un impact sur la sûreté de la substance médicamenteuse. Le critère d'acceptation pour tout solvant résiduel appartenant à la Classe 3 est dans les limites fixées par l'ICH. L'assouplissement d'un critère d'acceptation pour un solvant de Classe 1 ou 2 doit être présenté à titre d'un Préavis de modification.
5. Il a été démontré que l'essai supprimé était superflu compte tenu des essais restants et qu'il n'a pas d'impact sur la sûreté ou la qualité du produit (p. ex la suppression d'un essai pour un solvant organique volatil à la suite de la fabrication d'au minimum dix lots à l'échelle commerciale ayant été analysés et ayant rencontrés les critères d'acceptation ou ayant fourni une justification scientifique valide.
6. Le changement ne concerne pas un essai de stérilité.
7. Le changement concerne une substance médicamenteuse qui est une entité chimique distincte (ceci n'inclus pas un complexe polymérique).

## Données à l'appui

1. (S.2.5) Validation du procédé et/ou études d'évaluation du protocole de validation approuvé par le contrôle de la qualité proposé pour la substance médicamenteuse modifiée.

2. (S.4.1) Spécification mise à jour, et approuvée par le contrôle de la qualité de la substance médicamenteuse modifiée.
3. (S.4.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
4. (S.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
5. (S.4.3) Si une méthode d'analyse maison est employée et qu'une norme d'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B est déclarée, résultats de l'étude d'équivalence entre la méthode maison et celle de la pharmacopée.
6. (S.4.4) Description des lots, certificats d'analyses et sommaire des résultats pour un nombre suffisant de lots (un minimum de dix (10) lots de fabrication commerciale pour supporter la dérogation relative à la libération en fonction des paramètres du procédé de fabrication.
7. (S.4.5) Justification de la spécification de la substance médicamenteuse modifiée (p. ex., paramètres d'essai, critères d'acceptation ou méthodes d'analyse).

**Tableau 11 : Changement aux spécifications relatives à la libération de la substance médicamenteuse ou à la durée de conservation, incluant les méthodes d'analyses**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. La suppression d'une méthode d'analyse	Aucune	1	Préavis de modification
	5	1	Déclaration annuelle
b. Le remplacement, la mise en place d'une méthode alternative ou additionnelle	Aucune	1-4	Préavis de modification
	1-4	1-4	Déclaration annuelle
c. Le changement d'une méthode d'analyse maison à une méthode d'analyse mentionnée à l'Annexe B ou d'une méthode d'analyse approuvée mentionnée à l'Annexe B à une méthode d'analyse harmonisée d'une pharmacopée	Aucune	1,4	Déclaration annuelle

## Conditions

1. La méthode d'analyse est fondée sur le même principe ou la même technique d'analyse et aucune nouvelle impureté n'est décelée.
2. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la méthode d'analyse proposée est au moins équivalente à la méthode d'analyse approuvée.
3. Toute nouvelle méthode d'analyse ne concerne pas une nouvelle technique non standard ou une technique standard employée d'une manière nouvelle.
4. Le changement ne concerne pas un essai de stérilité.
5. La méthode d'analyse supprimée est une méthode alternative et équivalente.

## Données à l'appui

1. (S.4.1) Spécification mise à jour et approuvée par le contrôle de la qualité de la substance médicamenteuse modifiée.
2. (S.4.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (S.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
4. (S.4.3) Résultats comparatifs des analyses montrant que la méthode d'analyse approuvée et la méthode modifiée sont équivalentes.

## Contenant et dispositif de fermeture

**Tableau 12 : Changement à l'emballage et au(x) dispositif(s) de fermeture des contenants principaux pour l'entreposage et le transport de la substance médicamenteuse**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement à l'emballage et au(x) dispositif(s) de fermeture des contenants principaux pour l'entreposage et le transport de la substance médicamenteuse	Aucune	1-3	Préavis de modification
	1-2	2	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Le dispositif de fermeture du contenant proposé est au moins équivalent à l'emballage et au dispositif de fermeture du contenant approuvé quant à ses

propriétés pertinentes (y compris les résultats des études de transport ou de compatibilité, le cas échéant).

2. Le changement ne concerne pas une substance médicamenteuse stérile.

## Données à l'appui

1. ((S.2.5) Preuve de la validation du procédé et/ou études d'évaluation de stérilisation, s'il est différent du procédé courant.
2. (S.6) Renseignements sur l'emballage et le dispositif de fermeture du contenant modifié (p. ex., description, spécifications).
3. (S.7.3) Résultats d'au moins trois (3) mois d'essais accélérés (ou essais intermédiaires si nécessaire) et de trois (3) mois d'essais à long terme de la substance médicamenteuse dans l'emballage et le dispositif de fermeture du contenant proposée.

## Stabilité

**Tableau 13 : Changement à la période de péremption (ou à la durée de conservation) pour la substance médicamenteuse**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. La prolongation	Aucune	1-4	Préavis de modification
	1-2,4-6	1-4	Déclaration annuelle
b. La réduction	Aucune	1-4	Préavis de modification
	1,3,5	1-4	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement à l'emballage et au dispositif de fermeture du contenant en contact direct avec la substance médicamenteuse ou aux conditions d'entreposage recommandées de la substance médicamenteuse.

2. La période de péremption (ou la durée de conservation) approuvée est d'au moins 24 mois.
3. Des données complètes sur la stabilité à long terme portant sur la période de péremption (ou la durée de conservation) modifiée sont disponibles et sont basées sur les données de stabilité d'au moins trois lots de fabrication commerciale.
4. Des données complètes sur la stabilité à long terme portant sur la période de péremption (ou la durée de conservation) modifiée sont disponibles ou sont basées sur les données de stabilité d'au moins trois (3) lots de fabrication commerciale. Si la période de péremption (ou la durée de conservation) proposée s'étend au-delà des données à long terme disponibles, l'extrapolation est faite conformément avec la directive Q1E de l'ICH.
5. Les données sur la stabilité ont été obtenues en conformité avec le protocole des études sur la stabilité approuvé.
6. On n'a pas observé de changements importants (tels qu'ils sont définis dans la directive Q1A de l'ICH) dans les données sur la stabilité.

## **Données à l'appui**

1. (S.7.1) Sommaire des études sur la stabilité et des résultats (p. ex., études effectuées, protocoles employés, résultats obtenus).
2. (S.7.1) Conditions d'entreposage et période de péremption (ou durée de conservation, selon le cas) proposées.
3. (S.7.2) Protocole de stabilité post-approbation et nouvel engagement à l'égard de la stabilité.
4. (S.7.3) Résultats des études sur la stabilité obtenues sur deux (2) lots à l'échelle pilote et/ou lots de fabrication commerciale pour supporter la période de péremption (ou la durée de conservation), inversée et à la verticale, sauf pour la poudre lyophilisée.

**Tableau 14 : Changement aux conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette pour la substance médicamenteuse**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement aux conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette pour la substance médicamenteuse, incluant l'ajout ou la suppression d'un avertissement, l'assouplissement ou le resserrement d'un critère de température (p. ex., de 15-25° C à 15-30° C)	Aucune	1	Déclaration annuelle

### Conditions

Aucune

### Données à l'appui

1. (S.7.3) S'il y a lieu, résultats des études sur la stabilité pour supporter le changement aux conditions d'entreposage sur un minimum de deux (2) lots à l'échelle pilote ou de fabrication commerciale.

**Tableau 15 : Changement au protocole des études sur la stabilité et à l'engagement à l'égard des essais de stabilité post-approbation**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement au protocole des études sur la stabilité et à l'engagement à l'égard des essais de stabilité post-approbation	Aucune	1-2	Déclaration annuelle

### Conditions

Aucune

## Données à l'appui

1. (S.7.2) Protocole de stabilité post-approbation signé et daté et nouvel engagement à l'égard de la stabilité.
2. (S.7.2) Justification du changement apporté au protocole des études sur la stabilité et à l'engagement à l'égard des essais de stabilité post-approbation.

## Substance médicamenteuse – Trousses ou produits radiopharmaceutiques contenant des substances médicamenteuses d'origine biologique

Consulter la ligne directrice intitulée : Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Qualité des produits biologiques, Section sur la Substance médicamenteuse

## Produit médicamenteux – Trousses ou produits radiopharmaceutiques contenant des substances médicamenteuses d'origine chimique ou biologique

### Description et composition du produit médicamenteux

**Tableau 16 : Ajout ou modification d'une teneur radioactive**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Ajout ou modification d'une teneur radioactive	Aucune	1-13	Supplément
	1-5	1,3-6,12-13	Préavis de modification

### Conditions

1. Aucun changement à l'origine ni au fournisseur du radioisotope pour le produit radiopharmaceutique.
2. Aucun changement à la formulation, sauf en ce qui concerne la radioactivité accrue.

3. Aucun changement à la durée de conservation de la trousse, du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.
4. Aucun changement aux méthodes de reconstitution et/ou de contrôle de la qualité.
5. Aucun changement aux spécifications reliées à la pureté ou à l'impureté radiochimique du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique au-delà des plages approuvées.

## Données à l'appui

1. Les résultats des analyses de lots doivent démontrer l'équivalence chimique avec le produit approuvé à l'égard de tous les paramètres, sauf la radioactivité totale, la concentration radioactive et l'activité spécifique.
2. (1.2.6) Lettres d'autorisation [c.-à-d. fiches maîtresses ou renseignements détaillés], si de nouveaux excipients ont été ajoutés comme agent de conservation, comme agent de radioprotection ou comme agent réducteur.
3. (1.3) Monographie du produit (Page-titre et section Formes posologiques, composition et conditionnement).
4. (1.3) Étiquettes intérieure et extérieure.
5. (S) Confirmation que les renseignements concernant la substance médicamenteuse n'ont pas changés par suite du changement apporté.
6. (P.1) Dans le cas d'un produit radiopharmaceutique, description de la nouvelle teneur radioactive.
7. (P.2) Discussion sur les composants du produit médicamenteux (p. ex., choix des excipients, compatibilité de la substance médicamenteuse et des excipients).
8. (P.3) Caractéristiques des lots, description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires, études de validation et/ou d'évaluation du procédé.
9. (P.4) Contrôle des excipients, si de nouveaux excipients sont proposés (p. ex., spécifications, confirmation qu'aucun des excipients n'est interdit par le Règlement sur les aliments et drogues du Canada).
10. (P.5) Spécification(s), méthodes d'analyse (si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées), validation des méthodes d'analyse (si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées), analyses de lots d'un lot de fabrication à l'échelle commerciale.
11. (P.7) Discussion (y compris description, matériaux de construction, résumé des spécifications) sur le dispositif de fermeture du contenant, si l'un quelconque de ses éléments a été modifié.
12. (P.8.1) Sommaire et conclusions concernant la stabilité, p. ex. pour un produit fini reconstitué ou un produit radiopharmaceutique, résultats d'essais, y compris les

conditions d'entreposage, portant sur au moins trois (3) lots du produit fini dans des positions de conservation verticale et inversée, incluant un minimum de trois points dans le temps, ainsi qu'engagement d'informer Santé Canada de toute non-conformité observée dans les études de stabilité à long terme en cours.

L'application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou contenu) peut être acceptable si scientifiquement justifié (voir ICH Q1D).

13. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.

**Tableau 17 : Changement à la formulation d'une trousse ou d'un produit radiopharmaceutique**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement à la formulation d'une trousse ou d'un produit radiopharmaceutique	Aucune	1-12	Supplément
	1-8	2,11	Préavis de modification

## Conditions

1. Aucun changement qualitatif dans la formulation.
2. L'excipient ou les excipients proposés n'influent pas sur les caractéristiques physicochimiques de la substance médicamenteuse.
3. L'excipient ou les excipients proposés n'influent pas sur la solubilité de la substance médicamenteuse.
4. L'excipient ou les excipients proposés n'agissent pas comme agent de conservation, comme agent augmentant la durée de conservation, comme un agent de radioprotection ni comme agent réducteur.
5. Aucun changement aux spécifications du produit médicamenteux en dehors des limites approuvées.
6. Aucun changement aux caractéristiques physiques et radiochimiques du produit médicamenteux (p. ex., pH, pureté/impureté chimique et radiochimique, activité spécifique, osmolalité).
7. Le changement ne touche pas la stérilité ni l'apyrogénicité du produit médicamenteux.

8. Le changement ne touche pas la durée de conservation de la trousse, du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.

## Données à l'appui

1. Données cliniques in vivo et/ou données sur la bioéquivalence et/ou sur l'équivalence chimique issues d'études in vivo ou demande d'exemption à l'égard des études in vivo.
2. (1.2.6.) Lettres d'autorisation [c.-à-d. fiches maîtresses ou renseignements détaillés], si de nouveaux excipients ont été ajoutés comme agent de conservation, comme agent de radioprotection ou comme agent réducteur.
3. (1.3) Monographie du produit (Page-titre et section Formes posologiques, composition et conditionnement).
4. (S) Confirmation que les renseignements concernant la substance médicamenteuse n'ont pas changés par suite du changement apporté.
5. (P.1) Description de chaque ingrédient de la nouvelle formulation de la trousse ou du produit radiopharmaceutique.
6. (P.2) Discussion sur la fonction de chaque composant du produit médicamenteux (p. ex., choix des excipients, compatibilité de la substance médicamenteuse et des excipients), études comparatives in vitro pour le produit approuvé et le produit modifié, discussion sur toute étude in vitro et/ou in vivo, résultats des essais sur l'efficacité des agents de conservation (le cas échéant).
7. (P.4) Contrôle des excipients, si de nouveaux excipients sont proposés (p. ex., spécifications, confirmation qu'aucun des excipients n'est interdit par le Règlement sur les aliments et drogues du Canada.
8. (P.5) Spécification(s), méthodes d'analyse (si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées), validation des méthodes d'analyse (si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées), analyses de lots pour un lot de fabrication à l'échelle commerciale.
9. (P.7) Discussion (y compris description, matériaux de construction, résumé des spécifications) sur le dispositif de fermeture du contenant, si l'un quelconque de ses éléments a été modifié.
10. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et conclusions pour un produit fini reconstitué ou un produit radiopharmaceutique : résultats d'essais, incluant les conditions d'entreposage, portant sur au moins trois (3) lots du produit fini conservé en position verticale ou inversée, incluant un minimum de trois points dans le temps (incluant le point au temps zéro), ainsi qu'engagement d'informer Santé Canada de toute non-conformité observée dans les études de stabilité à long terme en cours. L'application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice pour

certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou contenu) peut être acceptable si scientifiquement justifié (voir ICH Q1D).

11. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et nouvel engagement à l'égard de la stabilité.
12. (P.8.3) Données de stabilité provenant d'au moins trois (3) mois d'essais accélérés et trois (3) mois d'essais à long terme portant sur la formulation proposée de la trousse, ou sur une plus longue période si moins de trois points dans le temps sont disponible (incluant le point au temps zéro), ainsi qu'engagement d'informer Santé Canada de toute non-conformité observée dans les études de stabilité à long terme en cours.

**Tableau 18 : Changement d'un radioisotope, soit pour la reconstitution d'une trousse, soit pour la préparation d'un produit radiopharmaceutique**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Ajout ou remplacement d'un radioisotope	Aucune	1-12	Supplément
b. Suppression d'un radioisotope	1-5	2,4,6-7,9-11	Préavis de modification

## Conditions

1. Le changement n'influe pas sur la stabilité ni sur les caractéristiques radiochimiques (p. ex., durée de conservation, pureté et/ou impureté radiochimique) du produit médicamenteux fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.
2. Les changements aux spécifications du produit médicamenteux sont uniquement ceux rendus nécessaires par le changement au radioisotope.
3. Aucun changement aux excipients du produit médicamenteux.
4. Aucun changement au mode de désintégration du radioisotope.
5. Aucun changement à la durée de conservation du produit médicamenteux (produit fini reconstitué ou produit radiopharmaceutique).

## Données à l'appui

1. (1.2.6) Lettres d'autorisation [c.-à-d. fiches maîtresses ou renseignements détaillés], si de nouveaux excipients ont été ajoutés comme agent de conservation, comme agent de radioprotection ou comme agent réducteur.
2. (1.3) Monographie du produit (Page-titre et autres sections concernant le changement, y compris Formes posologiques, composition et conditionnement).
3. (P.1) Description du radio-isotope (c.-à-d. données sur les impuretés radionucléidiques et métalliques, nom du fournisseur, pays d'origine et autres renseignements pertinents sur le radio-isotope tels que la chaîne de désintégration).
4. (P.2) Justification scientifique de l'ajout, du remplacement ou de la suppression d'un radio-isotope pour la reconstitution d'une trousse ou la préparation d'un produit radiopharmaceutique.
5. (P.2) Justification scientifique du changement au mode de désintégration du radio-isotope (p. ex., positron au lieu d'un rayon gamma ou vice versa).
6. (P.3) Dans le cas d'un produit radiopharmaceutique, caractéristiques des lots.
7. (P.4) Contrôle des excipients, si de nouveaux excipients sont proposés (p. ex., spécifications, confirmation qu'aucun des excipients n'est interdit par le Règlement sur les aliments et drogues du Canada).
8. (P.5) Spécification(s), méthodes d'analyse (si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées), validation des méthodes d'analyse (spécificité de la méthode d'analyse et/ou validation des nouvelles méthodes d'analyse), analyses de lots pour un lot de fabrication à l'échelle commerciale.
9. (P.5) Méthodes de reconstitution et de contrôle de la qualité, si une nouvelle méthode est utilisée; autrement, confirmation que les méthodes sont inchangées.
10. (P.7) Discussion (y compris description, matériaux de construction, résumé des spécifications) sur le dispositif de fermeture du contenant, si l'un quelconque de ses éléments a été modifié.
11. (P.8.1) Sommaire et conclusions concernant la stabilité, p. ex. pour un produit fini reconstitué ou un produit radiopharmaceutique, résultats d'essais, y compris les conditions d'entreposage, portant sur au moins trois (3) lots du produit fini dans des positions de conservation verticale et inversée, incluant un minimum de trois points dans le temps (incluant le point au temps zéro), ainsi qu'engagement d'informer Santé Canada de toute non-conformité observée dans les études de stabilité à long terme en cours. L'application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou contenu) peut être acceptable si scientifiquement justifié (voir ICH Q1D).

12. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et nouvel engagement à l'égard de la stabilité.

## Développement pharmaceutique

**Tableau 19 : Changement à l'espace de conception approuvé**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. l'établissement d'un nouvel espace de conception	Aucune	1	Supplément
b. l'élargissement de l'espace de conception approuvé	Aucune	1	Supplément
c. La réduction de l'espace de conception approuvé (tout changement qui réduit ou limite l'éventail des paramètres utilisés pour définir l'espace de conception)	1	1	Déclaration annuelle

### Conditions

1. La réduction de l'espace de conception n'est pas rendue nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication.

### Données à l'appui

1. (P.2) Données sur le développement pharmaceutique pour supporter l'établissement d'un nouvel espace de conception ou le changement à l'espace de conception incluant les changements à la libération en fonction de paramètres pour des produits stériles.

## Fabrication

**Tableau 20 : Remplacement ou ajout d'un fabricant/site de fabrication du produit médicamenteux**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. La production d'une trousse ou d'un produit radiopharmaceutique	Aucune	1-8	Supplément
b. L'emballage primaire (autre qu'un flacon et son dispositif de fermeture, comme dans le cas d'un produit radiopharmaceutique dans une seringue)	1-3	2-3,5-6,8	Préavis de modification
c. L'emballage secondaire qui influe sur le contrôle de la température lors du transport	1-3	2-3,5	Préavis de modification
d. L'étiquetage	1-3	2-3,5	Préavis de modification
e. L'entreposage et la distribution	1-3	2-3,5	Déclaration annuelle

**Tableau 21 : Suppression de tout fabricant/site de fabrication du produit médicamenteux**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Suppression de tout fabricant/site de fabrication du produit médicamenteux	Aucune	Aucune	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement aux caractéristiques des lots, à la description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication, aux contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires ou aux spécifications du produit médicamenteux au-delà des intervalles approuvés.

2. Aucun changement important au dispositif de fermeture du contenant (p. ex. : taille de la fiole, type de verre, fournisseur).
3. Aucun changement à la durée de conservation de la trousse, du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.

## Données à l'appui

1. Données cliniques issues d'études in vivo et/ou sur la bioéquivalence.
2. (1.2.5) Statut concernant la licence d'établissement et les BPF.
3. (P) Confirmation que les renseignements sur le produit médicamenteux n'ont pas changés par suite de la présentation (p. ex., autre que le changement de site) ou des renseignements révisés fournis sur le produit médicamenteux, si l'un quelconque de ces éléments a changé.
4. (P.2.2) Données comparatives complètes sur les essais de libération pour un lot du produit médicamenteux approuvé et un lot du produit médicamenteux proposé. Dans le cas d'une trousse, les analyses du produit fini reconstitué devraient comprendre les paramètres suivants : apparence, pH, pureté/impureté chimique et radiochimique, stérilité et apyrogénicité.
5. (P.3) Nom, adresse et responsabilité du nouveau site ou de l'établissement de production proposé participant à la fabrication et aux essais.
6. (P.3.5) Études de validation et/ou d'évaluation du procédé. Le protocole de validation proposé peut être suffisant, mais des données pourraient être demandées.
7. (P.5.4) Analyses de lots pour un lot de fabrication à l'échelle commerciale.
8. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et nouvel engagement à l'égard de la stabilité.

**Tableau 22 : Changement à la taille des lots du produit médicamenteux**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Augmentation ou réduction de la taille des lots	1-4	1-5	Préavis de modification

## Conditions

1. Les changements au procédé de fabrication et/ou aux contrôles en cours de fabrication sont uniquement ceux rendus nécessaires par le changement à la taille des lots, p. ex. l'utilisation d'équipement de dimension différente [c.-à-d. que les mêmes contrôles, formulation et procédures opérationnelles normalisées (PON) sont utilisés].
2. Le changement ne devrait pas résulter d'événements récurrents survenus au cours de la fabrication ou de préoccupations liées à la stabilité.
3. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation et aucun impact sur l'apyrogénicité de la trousse, du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.
4. Le changement ne touche pas la durée de conservation de la trousse, du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.

## Données à l'appui

1. (P.2.2) Données comparatives complètes sur les essais de libération pour un lot du produit médicamenteux approuvé et un lot du produit médicamenteux proposé. Dans le cas d'une trousse, les analyses du produit fini reconstitué devraient comprendre les paramètres suivants : apparence, pH, pureté/impureté chimique et radiochimique, stérilité et apyrogénicité.
2. (P.3) Caractéristiques des lots du produit médicamenteux proposé.
3. (P.3.5) Études de validation et/ou d'évaluation du procédé. Le protocole de validation proposé peut être suffisant, mais des données pourraient être demandées.
4. (P.5.4) Description des lots, certificats d'analyses et résumé des résultats, sous forme de tableau, pour au moins un lot de fabrication à l'échelle commerciale du produit médicamenteux proposé par rapport à l'échelle précédente.
5. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et nouvel engagement à l'égard de la stabilité.

**Tableau 23 : Changement au procédé de fabrication du produit médicamenteux**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement au procédé de fabrication du produit médicamenteux	Aucune	1-7	Supplément
	1-5	1-7	Préavis de modification

## Conditions

1. Aucun changement de Niveau I au procédé de fabrication n'a été effectué.
2. Le changement ne résulte pas d'événements récurrents survenus au cours de la fabrication ni de préoccupations liées à la stabilité.
3. Le changement ne concerne pas l'emballage ou l'étiquette, si l'emballage primaire comporte une seringue assurant une fonction d'administration.
4. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation et aucun impact sur l'apyrogénicité de la trousse, du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.
5. Le changement ne touche pas la durée de conservation de la trousse, du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.

## Données à l'appui

1. (P.2.2) Données comparatives complètes sur les essais de libération pour un lot du produit médicamenteux approuvé et un lot du produit médicamenteux proposé. Dans le cas d'une trousse, les analyses du produit fini reconstitué devraient comprendre les paramètres suivants : apparence, pH, pureté/impureté chimique et radiochimique, stérilité et apyrogénicité.
2. (S) Confirmation que les renseignements concernant la substance médicamenteuse n'ont pas changés par suite du changement apporté.
3. (P.2) Discussion sur l'élaboration du procédé de fabrication pour le produit approuvé et le produit proposé, discussion sur toute étude in vitro et/ou in vivo.
4. (P.3) Caractéristiques des lots, description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires, études de validation et/ou d'évaluation du procédé.
5. (P.5) Spécification(s) (si elles ont changé), analyses de lots pour un lot de fabrication à l'échelle commerciale.

6. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et conclusions.
7. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et nouvel engagement à l'égard de la stabilité.

**Tableau 24 : Changement aux contrôles (essais en cours de fabrication et/ou critères d'acceptation) effectué durant le procédé de fabrication ou relativement aux produits intermédiaires**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Suppression d'un essai en cours de fabrication	4-5	3	Déclaration annuelle
b. Remplacement ou ajout d'un essai en cours de fabrication	1-4,6	1-2,4	Déclaration annuelle
c. Assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	1,3-4	Préavis de modification
d. Resserrement d'un critère d'acceptation	Aucune	1,3-4	Préavis de modification
	2	1	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenus au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
2. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés.
3. Les nouvelles méthodes d'analyse, le cas échéant, ne concernent pas une nouvelle technique non standard ou une technique standard employée d'une manière nouvelle.
4. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation et aucun impact sur l'apyrogénicité de la trousse, du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.
5. Il a été démontré que l'essai supprimé était superflu compte tenu des essais restants.

6. La méthode d'essai modifiée ou la nouvelle méthode d'essai maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.

## Données à l'appui

1. (P.3.3) Description des contrôles en cours de fabrication ou critères d'acceptation proposés.
2. (P.5.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (P.5.4) Données démontrant que l'assouplissement ou la suppression d'effet négatif sur la qualité du lot. Résultats exigés pour au moins un (1) lot de fabrication à l'échelle commerciale.
4. Justification du changement avec données à l'appui.

**Tableau 25 : Changement majeur aux protocoles de validation utilisés lors de la fabrication de la trousse, du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement majeur aux protocoles de validation suivants utilisés lors de la fabrication de la trousse, du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique : protocole pour l'introduction d'un nouveau produit dans un établissement multi-produits approuvé, protocole de nettoyage des équipements (p. ex. : changement du scénario de la pire éventualité)	Aucune	1-2	Préavis de modification

## Conditions

Aucune

## Données à l'appui

1. (P.3.5) Protocole de validation proposé. Des études de validation et/ou d'évaluation du procédé pourraient être demandées.
2. Justification concernant le(s) changement(s) au protocole de validation.

## Contrôle des excipients

**Tableau 26 : Changement à la norme/monographie (c.-à-d. spécifications) déclarée d'un excipient**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement à la norme/monographie (c.-à-d. spécifications) déclarée d'un excipient	Aucune	1-4	Préavis de modification
	1-5	1-4	Déclaration annuelle

**Tableau 27 : Changement aux spécifications d'un excipient pour respecter une norme/monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement aux spécifications d'un excipient pour respecter une norme/monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B	2-3	1-2,4	Déclaration annuelle

### Conditions

1. Le changement consiste en un changement d'une norme maison/alléguée à une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.
2. Le changement n'est effectué que pour respecter une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B.
3. Le changement ne touche pas aux spécifications liées aux propriétés fonctionnelles de l'excipient à l'extérieur de l'éventail approuvé ni n'a d'incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux.
4. Aucune suppression d'essais ni aucun assouplissement d'un critère d'acceptation des spécifications approuvées, sauf pour se conformer à une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B.

- Aucune suppression de méthode d'analyse ni aucun changement à une quelconque méthode d'analyse, sauf pour se conformer à une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B.

## Données à l'appui

- (P.4.1) Spécifications de l'excipient mises à jour.
- (P.4.3) Si une méthode d'analyse maison est employée et qu'une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B est déclarée, résultats de l'étude d'équivalence entre la méthode maison et celle de la pharmacopée.
- (P.4.4) Justification des spécifications de l'excipient proposées (p. ex. démonstration du caractère adéquat de la monographie pour contrôler l'excipient et incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux).
- (P.4.4) Déclaration que l'uniformité de la qualité et du procédé de fabrication de l'excipient est maintenue.

**Tableau 28 : Changement aux spécifications utilisées pour la libération de l'excipient**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Suppression d'un essai	3	1,3-4	Déclaration annuelle
b. Ajout d'un essai	2,5	1-4	Déclaration annuelle
c. Remplacement d'une méthode d'analyse	5,8-9	1-2	Déclaration annuelle
d. Changements mineurs à une méthode d'analyse approuvée	5-7,10	1-2	Déclaration annuelle
e. Remplacement d'une méthode d'analyse maison/ alléguée par une méthode d'analyse d'une pharmacopée mentionnée dans l'Annexe B	5-6,10	1-2	Déclaration annuelle

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
f. Changement pour tenir compte de la mise à jour d'une monographie de pharmacopée	5	1	Déclaration annuelle
g. Assouplissement d'un critère d'acceptation	2,4	1,3-4	Déclaration annuelle
h. Resserrement d'un critère d'acceptation	1-2	1	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés ou découle de nouvelles spécifications concernant l'excipient énoncées dans une monographie d'une pharmacopée.
2. Le critère d'acceptation pour tout solvant résiduel appartenant à la classe 3 est dans les limites fixées par l'ICH.
3. Il a été démontré que l'essai supprimé était superflu compte tenu des essais restants, ou il n'est plus exigé par une pharmacopée.
4. Le changement aux spécifications ne touche pas les propriétés fonctionnelles de l'excipient ni n'a d'incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux.
5. Le changement ne concerne pas un essai de stérilité.
6. Aucun changement aux critères d'acceptation approuvés ne sort de l'intervalle approuvé.
7. La méthode d'analyse est la même (p. ex. un changement à la longueur de la colonne ou à la température, mais non un type de colonne différent ou une méthode différente) et aucune nouvelle impureté n'est décelée.
8. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la méthode d'analyse proposée est au moins équivalente à la méthode d'analyse approuvée.
9. La nouvelle méthode d'essai maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.
10. Le changement ne concerne pas une trousse ou un produit radiopharmaceutique qui contient une substance médicamenteuse qui n'est pas une entité chimique distincte (p. ex., un complexe polymérique).

## Données à l'appui

1. (P.4.1) Spécifications de l'excipient mises à jour.
2. (P.4.3) Si une méthode d'analyse maison/alléguée est employée et qu'une norme d'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B est déclarée, résultats de l'étude d'équivalence entre la méthode maison/alléguée et celle de la pharmacopée.
3. (P.4.4) Justification des spécifications proposées pour l'excipient (p. ex., démonstration du caractère adéquat de la monographie pour contrôler l'excipient et incidence potentielle sur le rendement du produit).
4. (P.4.4) Dans le cas d'une trousse ou d'un produit radiopharmaceutique qui contient une substance médicamenteuse qui n'est pas une entité chimique distincte (p. ex., un complexe polymérique), démonstration que l'uniformité de la qualité et du procédé de fabrication de l'excipient est maintenue.

**Tableau 29 : Changement de la source d'un excipient, d'une source végétale ou synthétique à une source humaine ou animale présentant un risque d'EST ou un risque viral (c.-à-d. une source animale)**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de la source d'un excipient, d'une source végétale ou synthétique à une source humaine ou animale présentant un risque d'EST ou un risque viral (c.-à-d. une source animale)	Aucune	2-8	Supplément

**Tableau 30 : Changement de la source d'un excipient, d'une source présentant un risque d'EST (c.-à-d. une source animale) à une source végétale ou synthétique**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de la source d'un excipient, d'une source présentant un risque d'EST (c.-à-d. une source animale) à une source végétale ou synthétique	3	1,3,5-7	Préavis de modification

**Tableau 31 : Remplacement de la source d'un excipient, d'une source présentant un risque d'EST à une autre source présentant un risque d'EST (p. ex. différent pays d'origine, espèces animales différentes)**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Remplacement de la source d'un excipient, d'une source présentant un risque d'EST à une autre source présentant un risque d'EST (p. ex. différent pays d'origine, espèces animales différentes).	3,7-8	2-6,8	Déclaration annuelle

**Tableau 32 : Changement au procédé de fabrication d'un excipient d'origine biologique**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement au procédé de fabrication d'un excipient d'origine biologique	Aucune	3-8	Supplément
	3	3,5-8	Préavis de modification
	1-4	3,5	Déclaration annuelle

**Tableau 33 : Changement de fournisseur dans le cas d'un excipient dérivé du plasma humain (p. ex. albumine de sérum humain)**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de fournisseur dans le cas d'un excipient dérivé du plasma humain (p. ex. albumine de sérum humain)	Aucune	4-9	Supplément
	5-6	5-7,10	Préavis de modification

**Tableau 34 : Changement de fournisseur dans le cas d'un excipient d'origine biologique (à l'exception d'un excipient dérivé du plasma humain) ou d'origine non biologique**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de fournisseur dans le cas d'un excipient d'origine biologique (à l'exception d'un excipient dérivé du plasma humain) ou d'origine non biologique.	1,4	3	Déclaration annuelle

### Conditions

1. Aucun changement aux spécifications de l'excipient ou du produit médicamenteux à l'extérieur des intervalles approuvés.
2. Il n'y a aucun effet négatif sur la pureté ou l'impureté chimique ou radiochimique ni sur la stabilité du produit médicamenteux.
3. Le changement ne concerne pas un excipient dérivé du plasma humain.
4. Les propriétés de l'excipient proposé ne sont pas différentes de celles de l'excipient approuvé.
5. L'excipient provenant du nouveau fournisseur est approuvé par Santé Canada.
6. Le fournisseur n'a pas apporté de changement à la composition chimique ni à la fabrication du nouvel excipient depuis sa plus récente approbation au Canada.
7. La source de risque d'EST est couverte par un certificat d'aptitude et présente un risque d'EST identique ou inférieur à celui du matériel approuvé précédemment.
8. Le nouvel excipient n'exige pas l'évaluation des données sur l'innocuité virale.

### Données à l'appui

1. Déclaration du fabricant à l'effet que l'excipient est entièrement d'origine végétale ou synthétique.
2. Détails sur la source de l'excipient (espèce animale; pays d'origine) et sur les mesures prises au cours du traitement pour réduire au minimum le risque d'exposition à l'EST.
3. Renseignements démontrant la comparabilité de l'excipient proposé et de l'excipient approuvé sur le plan de la caractérisation physico-chimique et du profil d'impureté.

4. (P.3.3) Renseignements sur le procédé de fabrication et sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les contrôles du produit intermédiaire de l'excipient proposé.
5. (P.4.5) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins trois (3) lots consécutifs à l'échelle commerciale de l'excipient proposé.
6. (P.5.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins (3) lots de fabrication du produit médicamenteux avec l'excipient proposé.
7. (P.8.3) Données de stabilité provenant d'au moins trois (3) mois d'essais accélérés et de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots du produit médicamenteux avec l'excipient proposé, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité.
8. (A.2) Renseignements évaluant le risque de contamination potentielle par des agents fortuits (p. ex. incidence sur les études de clairance virale; risque lié à l'EST/ESB).
9. Données complètes sur la fabrication et sur l'innocuité clinique pour appuyer l'utilisation de l'excipient proposé dérivé du plasma humain.
10. Lettre du fournisseur confirmant qu'aucun changement n'a été apporté à l'excipient depuis sa plus récente approbation au Canada (DIN fourni).

## Contrôle du produit médicamenteux

**Tableau 35 : Changements ayant une incidence sur les épreuves de contrôle de la qualité (CQ) du produit médicamenteux**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Transfert des activités liées au contrôle de la qualité pour un essai non officinal (à l'interne) vers une nouvelle entreprise, un nouveau bâtiment au sein d'une même entreprise ou vers un laboratoire différent dans le même bâtiment.	Aucune	1-2	Préavis de modification
	1	1-2	Déclaration annuelle
b. Transfert des activités liées au contrôle de la qualité pour un essai officinal vers une nouvelle entreprise non inscrite sur la licence d'établissement du fabricant/promoteur	2	1-2	Déclaration annuelle

### Conditions

1. Le transfert implique la relocalisation de l'équipement et du personnel de laboratoire dans le nouveau laboratoire ou bâtiment.
2. L'épreuve de CQ transférée n'est pas un essai d'activité.

### Données à l'appui

1. (P.5.3) Renseignements attestant la qualification du transfert de technologie pour l'essai non officinal ou la vérification de l'essai officinal.
2. Évidence que le nouveau site/bâtiment est conforme aux BPF.

**Tableau 36 : Changement à la norme ou la monographie (c.-à-d. aux spécifications) déclarée pour le produit médicamenteux**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Changement d'une norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B à une norme maison	Aucune	1-5	Préavis de modification
b. Changement d'une norme maison/alléguée à une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B; ou Changement d'une norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B à une autre norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B	1-4	1-3	Déclaration annuelle

**Tableau 37 : Changement aux spécifications du produit médicamenteux pour respecter une norme/ monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement aux spécifications du produit médicamenteux pour respecter une norme/ monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B	1-2	1-3	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Le changement n'est effectué que pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.
2. Le changement aux spécifications n'a pas d'incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux.

3. Aucune suppression d'essais ni aucun assouplissement d'un critère d'acceptation des spécifications approuvées, sauf pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.
4. Aucune suppression ni aucun changement à l'une des méthodes d'analyse, sauf pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.

## Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit [p. ex. page-titre et sections composition et conditionnement (partie I) et renseignements pharmaceutiques (partie II)] de même que les étiquettes intérieures et extérieures.
2. (P.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (P.5.1) Copie mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications du produit médicamenteux proposé.
4. (P.5.3) Si une méthode d'analyse maison est employée et qu'une norme/monographie de l'Annexe B est déclarée, résultats de l'étude d'équivalence entre la méthode maison et celle de la pharmacopée.
5. (S.4.5) Justification des spécifications avec données à l'appui.

**Tableau 38 : Changement aux spécifications relatives à la libération du produit médicamenteux ou à la durée de conservation**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Pour les produits stériles, remplacement de l'essai de stérilité par une libération en fonction des paramètres du procédé de fabrication	Aucune	1-2,5,7-8	Supplément
b. Suppression d'un essai	Aucune	2,7-8	Préavis de modification
c. Ajout d'un essai	1-2	2-4,7	Déclaration annuelle
d. Remplacement d'une méthode d'analyse	Aucune	2-4,6	Préavis de modification

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
e. Changements mineurs à une méthode d'analyse approuvée	3-6	3-4,6	Déclaration annuelle
f. Le changement d'une méthode d'analyse maison/ alléguée à une méthode d'analyse de l'Annexe B; ou Le changement d'une méthode d'analyse officinale à une méthode d'analyse officinale harmonisée	3,6	2-4	Déclaration annuelle
g. Assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	2,7-8	Préavis de modification
h. Resserrement d'un critère d'acceptation	7-8	2	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement dans les limites/critères d'acceptation à l'extérieur des intervalles approuvés des essais approuvés.
2. L'ajout de test(s) n'est pas rendu nécessaire pour contrôler de nouvelles impuretés.
3. Aucun changement aux critères d'acceptation à l'extérieur des intervalles approuvés.
4. La méthode d'analyse est la même (p. ex., un changement à la longueur de la colonne ou à la température, mais non un type de colonne différent ou une méthode différente) et aucune nouvelle impureté n'est décelée.
5. La méthode d'essai modifiée maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.
6. Le changement ne concerne pas un essai de stérilité.
7. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés.
8. Le critère d'acceptation pour tout solvant résiduel appartenant à la classe 3 est dans les limites fixées par l'ICH.

## Données à l'appui

1. (P.3.5) Validation du procédé et/ou études d'évaluation ou protocole de validation du produit médicamenteux proposé.

2. (P.5.1) Version mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l’approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications proposées pour le produit médicamenteux.
3. (P.5.2) Copies ou résumés des méthodes d’analyse, si de nouvelles méthodes d’analyse sont employées.
4. (P.5.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d’analyse sont employées.
5. (P.5.4) Description des lots et résumé des résultats sous forme de données quantitatives pour un nombre suffisant de lots de fabrication, afin de supporter la libération en fonction des paramètres du procédé de fabrication.
6. (P.5.6) Justification du changement de méthode d’analyse (p. ex., démonstration du caractère adéquat de la méthode pour contrôler le produit médicamenteux, y compris les produits de dégradation).
7. (P.5.6) Justification des spécifications du produit médicamenteux proposé (p. ex., démonstration du caractère adéquat de la monographie pour contrôler le produit médicamenteux, y compris les produits de dégradation).
8. Déclaration indiquant que l’uniformité de la qualité et du procédé de fabrication est maintenue.

## Normes et matériels de référence

**Tableau 39 : Changement des normes de référence d’une norme contenue dans une pharmacopée à une norme maison**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l’appui	Catégorie de déclaration
Changement des normes de référence d’une norme contenue dans une pharmacopée à une norme maison	Aucune	1-2	Préavis de modification

**Tableau 40 : Changement des normes de référence d'une norme maison/alléguée à une norme contenue dans une pharmacopée**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement des normes de référence d'une norme maison/alléguée à une norme contenue dans une pharmacopée	1	1-2	Déclaration annuelle

**Tableau 41 : Qualification d'un nouveau lot de matériel de référence par rapport au matériel de référence approuvé**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Qualification d'un nouveau lot de matériel de référence par rapport au matériel de référence approuvé	1	2	Déclaration annuelle

**Tableau 42 : Prolongation de la durée de conservation d'un matériel de référence**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Prolongation de la durée de conservation d'un matériel de référence	2	3	Déclaration annuelle

## Conditions

1. La qualification du matériel de référence est effectuée conformément au protocole approuvé (c.-à-d. qu'il n'y a aucun écart par rapport au protocole approuvé).
2. La prolongation de la durée de conservation ou de la période de contre-essais est effectuée conformément au protocole approuvé par Santé Canada.

## Données à l'appui

1. (1.3) Copie de la monographie de produit révisée reflétant le changement de matériel de référence.

2. (P.6) Renseignements attestant la qualification des normes ou matériels de référence proposés (p. ex. source, caractérisation et certificat d'analyse).
3. (P.8.1) Sommaire des études de stabilité et des résultats afin de supporter l'extension de la durée de conservation d'un matériel de référence.

## Contenant/dispositif de fermeture

**Tableau 43 : Changement au contenant/dispositif de fermeture primaire**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Remplacement ou ajout d'un dispositif de fermeture du contenant	Aucune	1-5	Préavis de modification
	1-6	1,3-5	Déclaration annuelle
b. Modification des spécifications du composant élastomère d'un système récipient-fermeture	1-6	1, 4, 5	Déclaration annuelle
c. Suppression d'un contenant/dispositif de fermeture	Aucune	1	Déclaration annuelle

**Tableau 44 : Changement à la capacité de l'emballage**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Changement au poids, au volume de remplissage ou à la radioactivité totale	Aucune	1-2,4-5	Préavis de modification
b. Changement au nombre d'unités (p. ex., flacons) par emballage	Aucune	1-2,4-5	Préavis de modification
	1-6	1,3	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement au type de contenant/dispositif de fermeture ni aux matériaux de construction.
2. Aucun changement à la forme ou aux dimensions du dispositif de fermeture du contenant.
3. Le changement ne concerne pas un contenant/dispositif de fermeture qui sert à doser le produit médicamenteux.
4. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation du produit médicamenteux.
5. Le changement n'a pas d'incidence négative sur la stabilité du produit médicamenteux.
6. Le changement se situe dans l'éventail des dimensions approuvées pour l'emballage.

## Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit [p. ex., page titre, Entreposage et stabilité, Formes posologiques, Composition et conditionnement (partie I)] de même que les étiquettes intérieure et extérieure.
2. (P.3.5) Validation du procédé et/ou études d'évaluation.
3. (P.7) Renseignements sur le contenant/dispositif de fermeture modifié (p. ex., description, matériaux de construction des composants de l'emballage primaire, spécifications, y compris les résultats des études de transport ou de compatibilité/d'interaction, le cas échéant).
4. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et conclusions.
5. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.

**Tableau 45 : Changement aux matériaux de construction de tout composant du contenant/dispositif de fermeture primaire ou du contenant/dispositif de fermeture secondaire fonctionnel**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement aux matériaux de construction de tout composant du contenant/dispositif de fermeture primaire ou du contenant/dispositif de fermeture secondaire fonctionnel	Aucune	1-7	Supplément
	1-4	1-5	Préavis de modification

### Conditions

1. Le changement n'a pas d'effet négatif sur la durée de conservation du produit médicamenteux.
2. Le changement n'a pas d'effet négatif sur la pureté chimique ou radiochimique du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.
3. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation et aucun impact sur l'apyrogénicité du produit médicamenteux.
4. Le changement n'augmente pas l'adsorption de la radioactivité ou de la quantité de solution reconstituée.

### Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit [p. ex., page titre, Entreposage et stabilité, Formes posologiques, Composition et conditionnement (partie I)] de même que les étiquettes intérieure et extérieure.
2. (P.3.5) Validation du procédé et/ou études d'évaluation.
3. (P.7) Renseignements sur le dispositif de fermeture du contenant modifié (p. ex., description, matériaux de construction des composants de l'emballage primaire, spécifications, y compris les résultats des études de transport ou d'interaction, le cas échéant).
4. (P.7) Données démontrant la compatibilité du produit avec le flacon/dispositif de fermeture du contenant lorsqu'ils sont en étroit contact.
5. (P.7) Données pertinentes démontrant l'acceptabilité de l'emballage quant à la fin visée (p. ex., essais de dissolution extractive/migration de particules, essais de perméabilité, transmission de la lumière). Pour un changement à un emballage

fonctionnel, données démontrant que le fonctionnement du nouvel emballage est équivalent à celui de l'emballage approuvé antérieurement.

6. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et conclusions.
7. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.

**Tableau 46 : Changement de fournisseur d'une composante de l'emballage ou du dispositif de fermeture d'un contenant primaire**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Remplacement ou ajout d'un fournisseur	Aucune	1-6	Préavis de modification
	1-6	1	Déclaration annuelle
b. Suppression d'un fournisseur	Aucune	Aucune	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement au type de contenant/dispositif de fermeture, aux matériaux de construction, à la forme, aux dimensions ou aux spécifications à l'extérieur des intervalles approuvés.
2. Le changement ne concerne pas un composant du dispositif de fermeture d'un contenant stérile.
3. Le changement n'a pas d'effet négatif sur la durée de conservation du produit médicamenteux.
4. Le changement n'a pas d'effet négatif sur la pureté chimique ou radiochimique du produit fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.
5. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation et aucun impact sur l'apyrogénicité du produit médicamenteux.
6. Le changement n'augmente pas l'adsorption de la radioactivité ou de la quantité de solution reconstituée.

## Données à l'appui

1. (P.3.5) Validation du procédé et/ou études d'évaluation.
2. (P.7) Renseignements sur le contenant ou le dispositif de fermeture proposé (p. ex., description, matériaux de construction des composants de l'emballage primaire, spécifications, y compris les résultats des études de transport ou d'interaction, le cas échéant).
3. (P.7) Données démontrant la compatibilité du produit avec le flacon/dispositif de fermeture du contenant lorsqu'ils sont en étroit contact.
4. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et conclusions.
5. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
6. Déclaration indiquant que l'uniformité de la qualité est maintenue.

**Tableau 47 : Changement aux spécifications d'une composante de l'emballage ou du dispositif de fermeture d'un contenant primaire ou du contenant secondaire fonctionnel**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Suppression d'un essai	1-2	1-2	Déclaration annuelle
b. Ajout d'un essai	3	1-2	Déclaration annuelle
c. Remplacement d'une méthode d'analyse	6-8	1-3	Déclaration annuelle
d. Changements mineurs à une méthode d'analyse	4-8	1-3	Déclaration annuelle
e. Assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	1-2	Préavis de modification
f. Resserrement d'un critère d'acceptation	9	1	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Il a été démontré que le paramètre d'essai supprimé était superflu compte tenu des essais restants, ou il n'est plus exigé par une pharmacopée.
2. Le changement aux spécifications ne touche pas aux propriétés fonctionnelles du contenant/dispositif de fermeture et n'a pas d'incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux.
3. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenus au cours de la fabrication ni par des préoccupations liées à la stabilité.
4. Aucun changement aux critères d'acceptation à l'extérieur des intervalles approuvés.
5. La nouvelle méthode d'analyse est du même type.
6. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'analyse ou la méthode d'analyse modifiée est au moins équivalente à la méthode d'analyse approuvée.
7. La nouvelle méthode d'essai ou la méthode d'essai modifiée maintient ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.
8. Le changement ne concerne pas un essai de stérilité.
9. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés ou découle de nouvelles spécifications concernant le dispositif de fermeture qui sont énoncées dans une pharmacopée.

## Données à l'appui

1. (P.7) Copie mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications pour la composante de l'emballage ou du dispositif de fermeture d'un contenant primaire ou du contenant secondaire fonctionnel.
2. (P.7) Justification du changement aux spécifications d'un composant du dispositif de fermeture du contenant primaire.
3. (P.7) Description de la méthode d'analyse et, le cas échéant, données de validation.

## Stabilité

**Tableau 48 : Changement à la durée de conservation du produit médicamenteux (trousse, produit fini reconstitué ou produit radiopharmaceutique)**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Sa prolongation	Aucune	1-2,6-7	Préavis de modification
	1-5,7-9	1-2,5,7	Déclaration annuelle
b. Sa réduction	Aucune	1-5,7	Préavis de modification
	6	2-4	Déclaration annuelle

### Conditions

1. Aucun changement important au contenant/dispositif de fermeture en contact direct avec le produit médicamenteux ou aux conditions d'entreposage recommandées du produit médicamenteux.
2. La durée de conservation approuvée est d'au moins 24 mois pour la trousse, de huit (8) heures pour le produit fini reconstitué et de trois (3) jours pour le produit radiopharmaceutique.
3. Des données complètes sur la stabilité à long terme couvrant la durée de conservation proposée sont disponibles et elles sont basées sur les données sur la stabilité obtenues pour au moins trois (3) lots de fabrication à l'échelle commerciale.
4. Les données sur la stabilité ont été obtenues en conformité avec le protocole des études sur la stabilité approuvé.
5. On n'a pas observé de changements importants (tels qu'ils sont définis dans la directive Q1A de l'ICH) dans les données sur la stabilité.
6. La réduction de la durée de conservation n'est pas rendue nécessaire par suite d'événements récurrents survenus au cours de la fabrication ou de préoccupations liées à la stabilité (c.-à-d. les problèmes survenant au cours de la fabrication ou les préoccupations liées à la stabilité doivent être soumis à des fins d'évaluation).

7. Les données sur la stabilité du produit reconstitué ont été produites avec une quantité approuvée du radio-isotope dans un volume approuvé du produit fini.
8. Les données sur la stabilité du produit radiopharmaceutique ont été produites après l'étalonnage avec le radio-isotope dans un volume approuvé du produit fini.
9. Le changement ne touche pas l'activité spécifique, le volume d'injection ou la pureté/l'impureté chimique ou radiochimique du produit médicamenteux fini reconstitué ou du produit radiopharmaceutique.

## Données à l'appui

1. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et des résultats (p. ex., études effectuées, protocoles employés, résultats obtenus).
2. (P.8.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées, selon le cas.
3. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
4. (P.8.2) Justification du changement apporté au protocole des études sur la stabilité et à l'engagement à l'égard des essais de stabilité après l'approbation.
5. (P.8.3) Résultats des études sur la stabilité sur des échantillons entreposés dans les deux orientations (debout et inversé), excepté pour les produits lyophilisés [c.-à-d. données complètes sur la stabilité en temps réel et dans des conditions réelles de température couvrant la durée de conservation proposée et portant sur au moins trois (3) lots de fabrication à l'échelle commerciale].
6. (P.8.3) Résultats partiels des études sur la stabilité et un engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité. Les extrapolations de la durée de conservation devraient être effectuées en accord avec la ligne directrice de l'ICH Q1E.
7. (P.8.3) Dans le cas d'un produit fini reconstitué ou d'un produit radiopharmaceutique, résultats d'essais de stabilité menés sur trois (3) lots de fabrication à l'échelle commerciale dans un flacon en position verticale et inversée jusqu'à la date de péremption proposée.

**Tableau 49 : Changement au protocole de stabilité post-approbation du produit médicamenteux**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Un changement majeur au protocole de stabilité post-approbation ou à l'engagement à l'égard de la stabilité tel que la suppression d'un essai, le remplacement d'une méthode d'analyse, un changement des températures d'entreposage	Aucune	3-6	Préavis de modification
	1	1-2,4-5	Déclaration annuelle
b. L'ajout de point(s) dans le temps au protocole de stabilité post-approbation	Aucune	4-5	Déclaration annuelle
c. L'ajout de test(s) au protocole de stabilité post-approbation	2	4-5	Déclaration annuelle
d. La suppression d'un ou de points dans le temps du protocole de stabilité post-approbation au-delà de la durée de conservation approuvée	Aucune	4-5	Déclaration annuelle
e. La suppression d'un ou de points dans le temps du protocole de stabilité post-approbation à l'intérieur de la durée de conservation approuvée	3-4	4-5	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Pour le remplacement d'une méthode d'analyse, la méthode d'essai modifiée maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.
2. L'ajout de test(s) n'est pas rendue nécessaire par des préoccupations liées à la stabilité ou à l'identification de nouvelles impuretés.
3. Pour les trousse, la durée de conservation approuvée est d'au moins 24 mois.
4. La suppression de points dans le temps est effectuée en conformité avec l'ICH Q5C.

## Données à l'appui

1. (P.5.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
2. (P.5.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (P.8.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées, selon le cas.
4. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
5. (P.8.2) Justification du changement apporté au protocole de stabilité post-approbation et à l'engagement à l'égard de la stabilité.
6. (P.8.3) S'il y a lieu, résultats des études sur la stabilité pour appuyer le changement au protocole de stabilité post-approbation ou à l'engagement à l'égard de la stabilité (p. ex. les données démontrent une plus grande fiabilité de la nouvelle méthode d'analyse).

**Tableau 50 : Changement aux conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette pour le produit médicamenteux, le produit fini reconstitué ou le produit radiopharmaceutique**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. L'ajout ou la modification de conditions d'entreposage pour le produit médicamenteux (p. ex., l'assouplissement ou le resserrement d'un critère de température, modification de la durée de conservation en cours d'utilisation, ajout ou modification des conditions de la chaîne de température contrôlée)	Aucune	1-6,8	Préavis de modification
	1-2	1,3-5	Déclaration annuelle
b. L'ajout d'un avertissement	Aucune	1-3,5-6	Préavis de modification
	1	1-3,5-6	Déclaration annuelle

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
c. La suppression d'un avertissement	Aucune	1-3,5,7	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
2. Le changement se rapporte au resserrement d'un critère lié à la température à l'intérieur des intervalles approuvés.

## Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit [p. ex. page-titre et sections composition et conditionnement (partie I) et renseignements pharmaceutiques (partie II)] et les étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
2. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et des résultats (p. ex., études effectuées, protocoles employés, résultats obtenus).
3. (P.8.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées (p. ex., études effectuées, protocoles employés, résultats obtenus).
4. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
5. (P.8.2) Justification du changement aux conditions d'entreposage présentes sur les étiquettes/énoncés d'avertissement.
6. (P.8.3) Résultats des études sur la stabilité [c.-à-d. données complètes sur la stabilité dans des conditions de temps et de température réelles couvrant la durée de conservation proposée obtenues sur un (1) lot à l'échelle commerciale].
7. (P.8.3) Résultats des études sur la stabilité [c.-à-d. données complètes sur la stabilité dans des conditions de temps et de température réelles couvrant la durée de conservation proposée obtenues à partir d'au moins trois (3) lots à l'échelle commerciale].
8. (P.8.3) Dans le cas d'un produit fini reconstitué ou d'un produit radiopharmaceutique, résultats d'essais de stabilité menés sur trois (3) lots de fabrication commerciale dans un flacon en position verticale et inversée jusqu'à la date de péremption proposée.

## Produit médicamenteux – Générateurs

### Description et composition du générateur

**Tableau 51 : Augmentation ou modification de l'activité radioactive (radioactivité totale du générateur)**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Augmentation ou modification de l'activité radioactive (radioactivité totale du générateur)	Aucune	1-9	Supplément
	1-6	1-4, 8-9	Préavis de modification

### Conditions

1. Aucun changement à l'origine ni au fournisseur du radionucléide parent.
2. Aucun changement à la formulation.
3. Aucun changement à la durée de conservation du générateur.
4. Aucun changement aux méthodes d'élution.
5. Aucun changement aux spécifications reliées à la pureté ou à l'impureté radiochimique au-delà des intervalles approuvés.
6. Aucun changement à la colonne, au flacon d'élution, à la tubulure, à l'aiguille ni aux autres accessoires du générateur.

### Données à l'appui

1. Données issues d'analyses comparatives de lots pour démontrer leur équivalence chimique.
2. (1.3) Monographie du produit révisée (Page-titre et section Formes posologiques, composition et conditionnement).
3. (1.3) Toutes les étiquettes pertinentes.
4. (P.3) Caractéristiques des lots, description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires, études de validation et/ou d'évaluation du procédé.
5. (P.5) Spécification(s), méthodes d'analyse (si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées), validation des méthodes d'analyse (si de nouvelles méthodes

d'analyse sont employées), analyses de lots pour un (1) lot de fabrication à l'échelle commerciale.

6. (P.5) Méthodes d'élution et de contrôle de la qualité, si de nouvelles méthodes sont utilisées.
7. (P.7) Discussion (y compris description, matériaux de construction, résumé des spécifications) sur le contenant/dispositif de fermeture, si l'un quelconque de ses éléments a été modifié.
8. (P.8.1) Données sur la stabilité, sommaire et conclusions. L'application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou contenu) peut être acceptable si scientifiquement justifié (voir ICH Q1D).
9. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.

**Tableau 52 : Changement à la formulation**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement à la formulation	Aucune	1-8	Supplément
	1-8	2-8	Préavis de modification

## Conditions

1. Aucun changement à l'origine ni au fournisseur du radionucléide parent.
2. Aucun changement à la durée de conservation du générateur.
3. Aucun changement aux méthodes d'élution.
4. Aucun changement à la colonne, au flacon d'élution, à la tubulure, à l'aiguille ni aux autres accessoires du générateur.
5. Aucun changement qualitatif dans la formulation.
6. Aucun changement aux spécifications du produit médicamenteux à l'extérieur des intervalles approuvés.
7. Le changement n'a pas d'effet négatif sur les caractéristiques physico-chimiques de l'éluat (p. ex., pH, apparence, pénétration du radionucléide parent, pureté radionucléidiques et radiochimique du radionucléide de filiation).
8. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation.

## Données à l'appui

1. Données issues d'analyses comparatives de lots pour démontrer leur équivalence chimique.
2. (1.3) Monographie du produit révisée (Page-titre et section Formes posologiques, composition et conditionnement).
3. (P) Confirmation que les renseignements concernant le radionucléide parent n'ont pas changé par suite du changement apporté [p. ex., renvoi(s) au radionucléide parent approuvé antérieurement, y compris la marque nominative du produit médicamenteux, le nom du fabricant/promoteur, le type de présentation, le numéro de contrôle, la date d'approbation) ou renseignements révisés sur le radionucléide parent si l'un quelconque de ces éléments a changé.
4. (P.2) Description de la formulation proposée pour le générateur.
5. (P.4) Contrôle des excipients, si de nouveaux excipients sont proposés (p. ex., spécifications, confirmation qu'aucun des excipients n'est interdit par le Règlement sur les aliments et drogues).
6. (P.5) Spécification(s), méthodes d'analyse (si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées), validation des méthodes d'analyse (si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées), analyses de lots pour trois (3) lots de fabrication à l'échelle commerciale.
7. (P.8.1) Données sur la stabilité, sommaire et conclusions. L'application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou contenu) peut être acceptable si scientifiquement justifié (voir ICH Q1D).
8. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.

## Développement pharmaceutique

Tableau 53 : Changement à l'espace de conception approuvé

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. L'établissement d'un nouvel espace de conception.	Aucune	1	Supplément
b. L'élargissement de l'espace de conception approuvé.	Aucune	1	Supplément
c. La réduction de l'espace de conception approuvé (tout changement qui réduit ou limite l'éventail des paramètres utilisés pour définir l'espace de conception).	1	1	Déclaration annuelle

### Conditions

1. La réduction de l'espace de conception n'est pas rendue nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication.

### Données à l'appui

1. (P.2) Données sur le développement pharmaceutique pour supporter l'établissement d'un nouvel espace de conception ou le changement à l'espace de conception incluant les changements à la libération en fonction de paramètres pour des produits stériles.

## Fabrication

**Tableau 54 : Remplacement ou ajout d'un fabricant/site de fabrication d'un composant du générateur**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Fournisseur du radionucléide parent	Aucune	1-7	Supplément
b. L'emballage primaire, y compris les accessoires (enveloppe du générateur, blindage du plomb et autres matériaux utilisés dans la fabrication du générateur, y compris les tubes et les flacons d'éluat)	1-3	2-3	Préavis de modification
c. L'emballage secondaire (le cas échéant)	1-3	2-3	Déclaration annuelle
d. L'étiquetage	2	2-3	Préavis de modification
e. Entreposage et distribution	1-3	2-3, 5	Déclaration annuelle
f. Suppression d'un fabricant/site de fabrication d'un composant du générateur, y compris du fournisseur du radionucléide parent	Aucune	Aucune	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement aux caractéristiques des lots, à la description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication, aux contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires ou aux spécifications du générateur à l'extérieur des intervalles approuvés.
2. Aucun changement important au contenant/dispositif de fermeture.
3. Aucun changement à la durée de conservation du générateur, y compris la durée de conservation de l'éluat (le cas échéant).

## Données à l'appui

1. (1.2.5) Statut concernant la licence d'établissement et les BPF.
2. (P) Confirmation que les renseignements sur le générateur n'ont pas changés par suite de la présentation (p. ex., autre que le changement de site) ou des renseignements révisés fournis sur le générateur, si l'un quelconque de ces éléments a changé.
3. (P.2.2) Données comparatives complètes sur les essais de libération pour un lot (1) du générateur approuvé et un lot (1) du générateur proposé, incluant les données sur les trousseaux radiomarqués contenant des ligands de charges anioniques, cationiques ou neutres.
4. (P.3) Nom, adresse et responsabilité de l'établissement ou du site de production proposé participant à la fabrication et aux essais.
5. (P.3.5) Études de validation et/ou d'évaluation du procédé. Le protocole de validation proposé peut être suffisant, mais des données pourraient être demandées.
6. (P.5.4) Analyses de lots pour trois (3) lots de fabrication à l'échelle commerciale.
7. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.

**Tableau 55 : Changement au procédé de fabrication du générateur**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement au procédé de fabrication du générateur, y compris le chargement de la colonne avec le radionucléide parent	Aucune	1-7	Supplément
	1-5	1-5, 7	Préavis de modification

## Conditions

1. Les mêmes procédures opérationnelles normalisées (PON), contrôles en cours de fabrication et formulations sont utilisés pour le générateur approuvé et le générateur proposé. L'équipement utilisé pour fabriquer le générateur proposé peut varier sur le plan de la capacité, mais sa conception et ses principes de fonctionnement sont les mêmes.

2. Le changement ne résulte pas d'événements récurrents survenus au cours de la fabrication ni de préoccupations liées à la stabilité.
3. Le changement ne concerne pas l'emballage ou l'étiquette.
4. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation et aucun impact sur l'apyrogénicité du générateur.
5. Le changement n'affecte pas la durée de conservation du générateur.

## Données à l'appui

1. (P.2.2) Données comparatives complètes sur les essais de libération pour un lot du générateur approuvé et un lot du générateur proposé et leur éluat. Les analyses de l'éluat devraient comprendre les paramètres suivants : apparence, pH, pénétration du radionucléide parent, pureté/impureté radionucléidique et radiochimique, stérilité et apyrogénicité.
2. (P) Confirmation que les renseignements concernant le radionucléide parent n'ont pas changé par suite du changement apporté.
3. (P.2) Discussion sur l'élaboration du procédé de fabrication pour le générateur approuvé et le générateur proposé.
4. (P.3) Caractéristiques des lots, description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires, études de validation et/ou d'évaluation du procédé.
5. (P.5) Spécifications (si elles ont changé), analyses des lots pour trois (3) lots de fabrication à l'échelle commerciale.
6. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et conclusions.
7. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation approuvé par le contrôle de la qualité (ou la version finale du protocole à être signé par le contrôle de la qualité après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.

**Tableau 56 : Changement aux contrôles (essais en cours de fabrication et/ou critères d'acceptation) effectués durant le procédé de fabrication ou portant sur les produits intermédiaires**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Suppression d'un essai en cours de fabrication	4-5	3	Déclaration annuelle
b. Remplacement ou ajout d'un essai en cours de fabrication	1-4, 6	1-2,4	Déclaration annuelle
c. Assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	1, 3-4	Préavis de modification
d. Resserrement d'un critère d'acceptation	Aucune	1, 3-4	Préavis de modification
	2	1	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenus au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
2. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés.
3. Les nouvelles méthodes d'analyse, le cas échéant, ne concernent pas une nouvelle technique non standard ou une technique standard employée d'une manière nouvelle.
4. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation et aucun impact sur l'apyrogénicité du générateur ou de son éluat.
5. Il a été démontré que l'essai supprimé était superflu compte tenu des essais restants.
6. La nouvelle méthode d'essai ou la méthode d'essai modifiée maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.

## Données à l'appui

1. (P.3.3) Description des contrôles en cours de fabrication ou critères d'acceptation proposés.
2. (P.5.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (P.5.4) Données de libération pour au moins un (1) lot de fabrication à l'échelle commerciale montrant que l'assouplissement n'a pas d'incidence négative sur la qualité du lot.
4. Justification du changement avec données à l'appui.

**Tableau 57 : Changement majeur aux protocoles de validation utilisés lors de la fabrication du générateur**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement majeur aux protocoles de validation suivants utilisés lors de la fabrication du générateur: protocole pour l'introduction d'un nouveau produit dans un établissement multi-produits approuvé, protocole de nettoyage des équipements (p. ex. : changement du scénario de la pire éventualité)	Aucune	1-2	Préavis de modification

## Conditions

Aucune

## Données à l'appui

1. (P.3.5) Protocole de validation proposé. Des études de validation et/ou d'évaluation du procédé pourraient être demandées.
2. Raison d'être du changement dans le protocole de validation.

## Contrôle du radionucléide parent

**Tableau 58 : Changement à la norme/monographie (c.-à-d. spécifications) déclarée pour le radionucléide parent**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement à la norme/monographie (c.-à-d. spécifications) déclarée pour le radionucléide parent	Aucune	1-4	Préavis de modification
	1-5	1-4	Déclaration annuelle

**Tableau 59 : Changement aux spécifications du radionucléide parent pour respecter une norme/monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement aux spécifications du radionucléide parent pour respecter une norme/monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B	2-3	1-2, 4	Déclaration annuelle

### Conditions

1. Le changement consiste en un changement d'une norme maison/alléguée à une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.
2. Le changement n'est effectué que pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B (aucun changement aux méthodes d'essai ou aux critères d'acceptation des spécifications à l'extérieur des intervalles approuvés).
3. Le changement aux spécifications n'a pas d'effet négatif sur la pureté radionucléidique ou chimique du radionucléide parent.
4. Aucune suppression d'essais ni aucun assouplissement d'un critère d'acceptation des spécifications approuvées, sauf pour se conformer à une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B.

5. Aucune suppression de méthode d'analyse ni aucun changement à une quelconque méthode d'analyse, sauf pour se conformer à une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B.

## Données à l'appui

1. (P.4.1) Spécifications du radionucléide parent mise à jour.
2. (P.4.3) Si une méthode d'analyse maison est employée et qu'une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B est déclarée, résultats de l'étude d'équivalence entre la méthode maison et celle de la pharmacopée.
3. (P.4.4) Justification des spécifications du radionucléide parent proposées (p. ex. démonstration du caractère adéquat de la monographie pour contrôler le radionucléide parent et incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux).
4. Déclaration que l'uniformité de la qualité et du procédé de fabrication du radionucléide parent est maintenue.

**Tableau 60 : Changement aux spécifications pour la libération du radionucléide parent**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Suppression d'un essai	2	1,3	Déclaration annuelle
b. Ajout d'un essai	4	1-3	Déclaration annuelle
c. Remplacement d'une méthode d'analyse	4, 7-9	1-2	Déclaration annuelle
d. Changements mineurs à une méthode d'analyse approuvée	4-5, 7-9	1-2	Déclaration annuelle
e. Remplacement d'une méthode d'analyse maison/ alléguée par une méthode d'analyse mentionnée dans l'Annexe B	4-9	1-2	Déclaration annuelle

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
f. Changement pour tenir compte de la mise à jour d'une monographie de pharmacopée	4	1	Déclaration annuelle
g. Assouplissement d'un critère d'acceptation	3	1, 3	Déclaration annuelle
h. Resserrement d'un critère d'acceptation	1	1	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés ou découle de nouvelles spécifications concernant le radionucléide parent énoncées dans une monographie d'une pharmacopée.
2. Il a été démontré que l'essai supprimé était superflu compte tenu des essais restants, ou il n'est plus exigé par une pharmacopée.
3. Le changement aux spécifications n'a pas d'effet négatif sur la pureté radionucléidique ou radiochimique du radionucléide parent.
4. Le changement ne concerne pas un essai de stérilité.
5. Aucun changement aux critères d'acceptation à l'extérieur des intervalles approuvés.
6. La méthode d'analyse est la même.
7. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la méthode d'analyse proposée est au moins équivalente à la méthode d'analyse approuvée.
8. La méthode d'essai modifiée maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.
9. Le changement ne concerne pas un essai de pureté radionucléidique ou radiochimique.

## Données à l'appui

1. (P.4.1) Spécification du radionucléide parent mise à jour.
2. (P.4.3) Si une méthode d'analyse maison/alléguée est employée et qu'une norme d'une des pharmacopées mentionnées dans l'Annexe B est déclarée, résultats de

l'étude d'équivalence entre la méthode maison/alléguée et celle de la pharmacopée.

3. (P.4.3) Justification des spécifications proposées pour le radionucléide parent.

**Tableau 61 : Ajout ou remplacement de la source d'un radionucléide parent**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Ajout ou remplacement de la source d'un radionucléide parent	Aucune	1-6	Supplément

**Tableau 62 : Suppression de la source d'un radionucléide parent**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Suppression de la source d'un radionucléide parent	1	7	Déclaration immédiate

## Conditions

1. Le changement ne touche pas les caractéristiques physico-chimiques ni les spécifications du générateur.

## Données à l'appui

1. (S) Renseignements détaillés du fabricant/fournisseur du radionucléide parent au sujet de l'établissement de fabrication et des méthodes de production de radio-isotopes, de contrôle de la qualité et de transport, ou lettre d'autorisation du fournisseur donnant accès à tout document de Santé Canada concernant les renseignements ci-dessus.
2. (S) Renseignements détaillés sur l'entreposage, le traitement et la fabrication, ou confirmation que ces procédés n'ont pas changés [renvoi aux renseignements existant au sujet du même générateur approuvé par Santé Canada (numéro de dossier, numéro de contrôle, date d'approbation, nom du produit, nom du promoteur)].

3. (S.3.1) Renseignements démontrant la comparabilité des caractéristiques physico-chimiques et du profil d'impureté du radionucléide parent proposé et du radionucléide parent approuvé.
4. (P.5.4) Données comparatives complètes sur les essais de libération de l'éluat proposé et de l'éluat approuvé pour démontrer leur équivalence chimique.
5. (P.5.4) Données d'analyses d'au moins trois (3) lots de fabrication à l'échelle commerciale du générateur proposé.
6. (P.8.3) Résultats des études sur la stabilité à l'appui de la date d'expiration déclarée du générateur proposé.
7. Justification de la suppression de la source du radionucléide parent.

## Contrôle du générateur

**Tableau 63 : Changements ayant une incidence sur les épreuves de contrôle de la qualité (CQ) du générateur**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Transfert des activités liées au CQ pour un essai non officinal (à l'interne) vers une nouvelle entreprise ou dans un autre bâtiment à l'intérieur de la même entreprise ou à un laboratoire différent dans le même bâtiment.	Aucune	1-2	Préavis de modification
	1	1-2	Déclaration annuelle
b. Transfert des activités liées au CQ pour un essai officinal vers une nouvelle entreprise non inscrite sur la licence d'établissement du fabricant/promoteur	Aucune	1-2	Déclaration annuelle

### Conditions

1. Le transfert implique la relocalisation de l'équipement et du personnel de laboratoire vers le nouveau laboratoire ou le nouveau bâtiment.

### Données à l'appui

1. (P.3.5) Renseignements attestant la qualification du transfert de technologie.
2. Évidence que le nouveau site/établissement est conforme aux BPF.

**Tableau 64 : Changement à la norme ou la monographie (c.-à-d. aux spécifications) déclarée pour le générateur**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Changement d'une norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B à une norme maison	Aucune	1-5	Préavis de modification
b. Changement d'une norme maison/alléguée à une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B  ou Changement d'une norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B à une autre norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B	1-4	1-3	Déclaration annuelle

**Tableau 65 : Changement aux spécifications du générateur pour respecter une norme/monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement aux spécifications du générateur pour respecter une norme/monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B	1-2	1-3	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Le changement n'est effectué que pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.
2. Le changement aux spécifications n'a pas d'incidence potentielle sur les caractéristiques physico-chimiques de l'éluat.

3. Aucune suppression d'essais ni aucun assouplissement d'un critère d'acceptation des spécifications approuvées, sauf pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.
4. Aucune suppression ni aucun changement à l'une des méthodes d'analyse, sauf pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.

## Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit [p. ex. page-titre et sections composition et conditionnement (partie I) et renseignements pharmaceutiques (partie II)] de même que les étiquettes intérieures et extérieures).
2. (P.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (P.5.1) Copie mise à jour et approuvées par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications proposées pour le générateur et son éluat.
4. (P.5.3) Si une méthode d'analyse maison/alléguée est employée et qu'une norme/monographie de l'Annexe B est déclarée, résultats de l'étude d'équivalence entre la méthode maison/alléguée et celle de la pharmacopée.
5. (S.4.5) Justification des spécifications avec données à l'appui.

**Tableau 66 : Changement aux spécifications du générateur**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Remplacement de l'essai de stérilité par une libération en fonction des paramètres du procédé de fabrication du radionucléide soeur à vie ultra-courte	Aucune	1-2, 5-6	Supplément
b. Suppression d'un essai	Aucune	2, 6	Préavis de modification
c. Ajout d'un essai	1-2	2-4, 6	Déclaration annuelle
d. Remplacement d'une méthode d'analyse	Aucune	2-4, 6-7	Préavis de modification

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
e. Changements mineurs à une méthode d'analyse approuvée	5-8	3-4, 7	Déclaration annuelle
f. Remplacement d'une méthode d'analyse maison/alléguée par une méthode d'analyse mentionnée dans l'Annexe B	5, 7	2-4	Déclaration annuelle
g. Assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	2, 6-7	Préavis de modification
h. Resserrement d'un critère d'acceptation	3-4	2	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement dans les limites/critères d'acceptation à l'extérieur des intervalles approuvés des essais approuvés.
2. L'ajout de test(s) n'est pas rendu nécessaire pour contrôler de nouvelles impuretés.
3. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés.
4. La pénétration du radionucléide parent dans l'éluat est dans les limites d'acceptation fixées par Santé Canada.
5. Aucun changement aux critères d'acceptation à l'extérieur des intervalles approuvés.
6. La méthode d'analyse est la même.
7. La méthode d'essai modifiée maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.
8. Le changement ne concerne pas un essai de stérilité.

## Données à l'appui

1. (P.3.5) Études de validation et/ou d'évaluation du procédé ou protocole de validation du générateur proposé.
2. (P.5.1) Version mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications concernant le générateur proposé.
3. (P.5.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.

4. (P.5.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
5. (P.5.4) Description des lots, certificats d'analyses et résumé des résultats pour un nombre suffisant de lots de fabrication, de manière à supporter la libération en fonction des paramètres du procédé de fabrication.
6. (P.5.6) Justification des spécifications du générateur proposé (p. ex., démonstration du caractère adéquat de la monographie pour contrôler le générateur et son éluat, y compris la pénétration du radionucléide parent).
7. (P.5.6) Justification des spécifications du produit médicamenteux proposé (p. ex., démonstration du caractère adéquat de la monographie pour contrôler le produit médicamenteux, y compris les produits de dégradation)

## Normes et matériels de référence

**Tableau 67 : Changement des normes de référence d'une norme contenue dans une pharmacopée à une norme maison**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement des normes de référence d'une norme contenue dans une pharmacopée à une norme maison	Aucune	1-2	Préavis de modification

**Tableau 68 : Changement des normes de référence d'une norme maison/alléguée à une norme contenue dans une pharmacopée**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement des normes de référence d'une norme maison/alléguée à une norme contenue dans une pharmacopée	1	1-2	Déclaration annuelle

**Tableau 69 : Qualification d'un nouveau lot de matériel de référence par rapport au matériel de référence approuvé**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Qualification d'un nouveau lot de matériel de référence par rapport au matériel de référence approuvé	1	2	Déclaration annuelle

**Tableau 70 : Extension de la durée de conservation d'un matériel de référence**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Extension de la durée de conservation d'un matériel de référence	2	3	Déclaration annuelle

### Conditions

1. La qualification du matériel de référence est effectuée conformément au protocole approuvé (c.-à-d. qu'il n'y a aucun écart par rapport au protocole approuvé).
2. La prolongation de la période de péremption ou de la période de contre-essai est effectuée en conformité avec le protocole approuvé.

### Données à l'appui

1. (1.3) Copie de la monographie de produit révisée reflétant le changement de matériel de référence.
2. (P.6) Renseignements attestant la qualification des normes ou matériels de référence proposés (p. ex. source, caractérisation et certificat d'analyse).
3. (P.8.1) Sommaire des études de stabilité et des résultats afin de supporter l'extension de la durée de conservation d'un matériel de référence.

## Accessoires du générateur

**Tableau 71 : Changement au dispositif de fermeture du contenant**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Remplacement ou ajout d'un dispositif de fermeture du contenant	Aucune	1-5	Préavis de modification
b. Suppression d'un dispositif de fermeture du contenant	Aucune	1	Déclaration annuelle

**Tableau 72 : Changement à la colonne et à la tubulure chromatographiques**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Changement à la colonne chromatographique	Aucune	1-5	Préavis de modification
b. Changement à la tubulure de la colonne ou à l'aiguille d'élution	Aucune	1-5	Préavis de modification
	1-5	1,3-5	Déclaration Immédiate

### Conditions

1. Aucun changement au type de dispositif de fermeture du contenant ni aux matériaux de construction de la colonne chromatographique, à la tubulure de la colonne ou à l'aiguille d'élution.
2. Aucun changement à la forme ou aux dimensions du flacon, du dispositif de fermeture, de la colonne chromatographique, de la tubulure de la colonne ou de l'aiguille d'élution.
3. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation et aucun changement sur l'apyrogénicité de l'éluat.
4. Le changement se situe dans l'éventail des dimensions approuvées pour l'emballage.

5. Tous les accessoires du générateur, tels le flacon, le dispositif de fermeture, la colonne chromatographique, la tubulure de la colonne et l'aiguille d'élution, sont compatibles avec l'éluat.

## Données à l'appui

1. (1.3.) Sections pertinentes de la monographie de produit et étiquettes intérieure et extérieure touchées par le changement proposé.
2. (P.3.5) Études de validation et/ou d'évaluation du procédé.
3. (P.7) Renseignements sur les composants modifiés tels que le flacon, le dispositif de fermeture, la colonne chromatographique, la tubulure de la colonne et l'aiguille d'élution (p. ex., description, matériaux de construction, spécifications, y compris les résultats des études de compatibilité).
4. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et conclusions.
5. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité, si applicable.

**Tableau 73 : Changement concernant le fournisseur des flacons, des dispositifs de fermeture, des colonnes chromatographiques, des tubulures de colonnes ou des aiguilles d'élution**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Remplacement ou ajout d'un fournisseur	Aucune	1-2	Préavis de modification
	1-2	2	Déclaration annuelle
b. Suppression d'un fournisseur	Aucune	Aucune	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement au type de contenant/dispositif de fermeture, aux matériaux de construction, à la forme, aux dimensions ou aux spécifications.
2. Le changement ne concerne pas un composant stérile du contenant/dispositif de fermeture.

## Données à l'appui

1. (P.3.5) Études de validation et/ou d'évaluation du procédé.
2. (P.7) Renseignements sur les composants proposés, tels que le flacon, le dispositif de fermeture, la colonne chromatographique, la tubulure de la colonne et l'aiguille d'élution (p. ex., description, matériaux de construction, spécifications, y compris les résultats des études de compatibilité).

## Stabilité

**Tableau 74 : Changement à la durée de conservation du générateur**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Prolongation	Aucune	1-2, 5	Préavis de modification
b. Réduction	1-3	1-5	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Aucun changement aux conditions d'entreposage recommandées pour le générateur.
2. Le changement ne touche pas la pénétration du radionucléide parent ni la pureté radionucléidique ou radiochimique de l'éluat.
3. La réduction de la durée de conservation n'est pas rendue nécessaire par des événements récurrents survenus au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.

## Données à l'appui

1. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et des résultats (p. ex., études effectuées, protocoles employés, résultats obtenus).
2. (P.8.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées.
3. (P.8.1) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.

4. (P.8.2) Justification du changement apporté au protocole de stabilité post-approbation ou à l'engagement à l'égard des essais de stabilité.
5. (P.8.3) Résultats des études sur la stabilité [c.-à-d. données complètes sur la stabilité à long terme pour la durée de conservation proposée obtenues à partir de trois (3) lots de fabrication à l'échelle commerciale].

**Tableau 75 : Changement au protocole de stabilité post-approbation pour le générateur**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Un changement majeur au protocole de stabilité post-approbation ou à l'engagement à l'égard de la stabilité tel que la suppression d'un essai, le remplacement d'une méthode d'analyse, un changement des températures d'entreposage	Aucune	3-6	Préavis de modification
	1	1-2, 4-5	Déclaration annuelle
b. L'ajout de point(s) dans le temps au protocole de stabilité post-approbation	Aucune	4-5	Déclaration annuelle
c. L'ajout de test(s) au protocole de stabilité post-approbation	2	4-5	Déclaration annuelle
d. La suppression d'un ou de points dans le temps du protocole de stabilité post-approbation à l'intérieur ou au-delà de la durée de conservation approuvée	Aucune	2-3	Déclaration annuelle

### Conditions

1. Pour le remplacement d'une méthode d'analyse, la méthode d'essai modifiée maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.
2. L'ajout de test(s) n'est pas rendue nécessaire par des préoccupations liées à la stabilité ou à l'identification de nouvelles impuretés.

### Données à l'appui

1. (P.5.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.

2. (P.5.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (P.8.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées, selon le cas.
4. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
5. (P.8.2) Justification du changement apporté au protocole de stabilité post-approbation et à l'engagement à l'égard de la stabilité.
6. (P.8.3) S'il y a lieu, résultats des études sur la stabilité pour appuyer le changement au protocole de stabilité post-approbation ou à l'engagement à l'égard de la stabilité (p. ex. les données démontrent une plus grande fiabilité de la nouvelle méthode d'analyse).

**Tableau 76 : Changement aux conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette pour le générateur**

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. L'ajout ou la modification de conditions d'entreposage pour le produit médicamenteux (p. ex. l'assouplissement ou le resserrement d'un critère lié à la température)	1-5	1-5,7	Déclaration annuelle
b. Ajout d'un avertissement	4	1-2,5-6	Déclaration annuelle
c. Suppression d'un avertissement	Aucune	1-2,5,7	Déclaration annuelle

## Conditions

1. Les données complètes sur la stabilité du générateur portant sur la durée de conservation proposée sont disponibles et sont basées sur les données sur la stabilité de trois (3) lots de fabrication à l'échelle commerciale.
2. Les données sur la stabilité ont été obtenues en conformité avec le protocole des études sur la stabilité approuvé.
3. Les données sur la stabilité du générateur ont été produites après l'étalonnage avec une quantité approuvée du radionucléide parent.

4. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenus au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
5. Le changement se rapporte au resserrement d'un critère lié à la température à l'intérieur des intervalles approuvés.

## Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit [p. ex. page-titre et sections composition et conditionnement (partie I) et renseignements pharmaceutiques (partie II)] de même que les étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant).
2. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et des résultats (p. ex., études effectuées, protocoles employés, résultats obtenus).
3. (P.8.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées.
4. (P.8.1) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
5. (P.8.2) Justification du changement aux conditions d'entreposage présents sur les étiquettes ou aux énoncés d'avertissement.
6. (P.8.3) Résultats des études sur la stabilité [c.-à-d. données complètes sur la stabilité dans des conditions de temps et de température réelles couvrant la durée de conservation proposée obtenues sur un (1) lot à l'échelle commerciale].
7. (P.8.3) Résultats des études sur la stabilité [c.-à-d. données complètes sur la stabilité dans des conditions de temps et de température réelles couvrant la durée de conservation proposée obtenues à partir d'au moins trois (3) lots à l'échelle commerciale].

## Annexe 1 : Exemples de changements de Niveau IV (Changements non-reportés)

- Changements jugés non-critiques à une présentation approuvée tels que la correction d'erreurs d'orthographe ou des changements éditoriaux à des documents comme des rapports et/ou sommaire de validation, procédures analytiques, PONs, sommaires de la documentation de production, SGQ, afin d'améliorer la clarté sans toutefois affecter la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit.
- Changement de couleur pour le bouchon d'un produit injectable.
- Modification des étapes de pré-traitement des systèmes d'eau pour injection (EPI), incluant les systèmes d'eau purifié utilisés exclusivement comme étape de pré-traitement dans la production d'EPI.
- Changements aux plans des étages n'ayant aucun impact sur le procédé de fabrication ou sur la prévention contre les contaminations.
- Ajout d'une chute pour les flacons rejetés.
- Changements aux contrôles en cours de fabrication pendant les étapes non-critiques ou modification à une aire de fabrication non-critique.
- Revitalisation des pièces, tels que l'application de peinture/ finition sur les murs et planchers.
- Ajout d'un nouvel entrepôt en conformité avec les BPF pour l'entreposage des matières premières, des banques de cellules primaires et de travail et de la substance médicamenteuse.
- Installation de nouveaux équipements ou de nouvelles salles non-relies au procédé de fabrication afin d'améliorer l'établissement (p. ex. : entrepôt, réfrigérateurs, congélateurs).
- Remplacement d'un équipement avec un équipement identique.
- Changement aux spécifications d'une matière première officinale pour se conformer à une norme/monographie mise à jour d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B

- Pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques, à l'exception d'un essai d'activité ou d'un essai biologique, transfert des activités liées au contrôle de la qualité pour une méthode incluse dans une pharmacopée à un laboratoire différent dans le même bâtiment, à un bâtiment différent au sein de la même entreprise ou à une entreprise différente figurant sur la licence d'établissement du promoteur.
- Changement de fournisseur pour des excipients non-critiques.
- Changement d'une composante de l'emballage tertiaire de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux n'ayant aucune incidence sur la stabilité.

## Annexe 2 : Recommandations relatives à la réalisation et à l'évaluation de profils comparatifs de dissolution

Ci-dessous figurent des recommandations relatives aux profils comparatifs de dissolution :

- La similarité des profils comparatifs de dissolution résultants devrait être établie au moyen de l'équation suivante, qui définit un facteur de similarité ( $f_2$ ) :

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

$f_2$

où  $R_t$  et  $T_t$  sont les pourcentages dissous à chaque point dans le temps. Un  $f_2$  se situant entre 50 et 100 indique que les deux profils de dissolution sont similaires.

- Au moins 12 unités devraient être utilisées pour chaque détermination de profil. Les valeurs de dissolution moyennes peuvent être utilisées pour estimer le facteur de similarité,  $f_2$ . Pour utiliser des données moyennes, le coefficient de variation au premier point dans le temps ne devrait pas excéder 20 %, et aux autres points dans le temps, il ne devrait pas excéder 10 %.
- Les mesures de dissolution de deux produits (p. ex., produits à l'essai et de référence, produits pré-changement et post-changement, deux concentrations) devraient être effectuées dans les mêmes conditions d'essai. Les points dans le temps pour les deux profils de dissolution devraient être les mêmes; p. ex., pour les produits à libération immédiate : 15, 30, 45 et 60 minutes; pour les produits à libération prolongée : 1, 2, 3, 5 et 8 heures.
- Un échantillonnage adéquat devrait être effectué jusqu'à ce que l'ingrédient actif du produit médicamenteux soit dissous à 90 % ou qu'une asymptote soit obtenue. Un surfactif peut être utilisé, sous réserve d'une justification adéquate.
- Comme les valeurs  $f_2$  sont sensibles au nombre de points dans le temps, une seule mesure devrait être considérée après la dissolution de plus de 85 % du produit.
- Si les données propres aux produits à l'essai et aux produits de référence montrent une dissolution de plus de 85 % en 15 minutes, les profils sont considérés similaires (aucun calcul n'est nécessaire).
- Lorsque des profils de dissolution dans plusieurs milieux sont recommandés, ils devraient être déterminés dans au moins trois (3) milieux qui se situent à l'intérieur des paramètres physiologiques (pH 1,2 à 6,8), p. ex. eau, HCl 0,1N et milieux tampons normalisés pour les produits à l'essai et de référence.
- Lorsque des produits à libération retardée (p. ex., des produits entéro-solubles) sont comparés, il est acceptable d'utiliser, comme l'un des milieux susmentionnés, n'importe quel essai à de multiples points dans le temps en phase acide, soit, dans le cas des produits enrobés, de comparer les essais dans trois milieux une fois que l'enrobage se désintègre (p. ex., pH 4,5 et 6,8).

## Résumé du document sur la dissolution :

Perméabilité et solubilité du médicament	Données comparatives de dissolution
<b>Cas A :</b> Haute perméabilité Très solubles	Dissolution de 85 % en 15 minutes dans 900 mL de HCl 0,1N. Si un produit médicamenteux ne satisfait pas à ce critère, le demandeur devrait procéder aux essais décrits pour le cas B ou C (voir ci-dessous).
<b>Cas B :</b> Faible perméabilité Très solubles	Des profils de dissolution à de multiples points dans le temps devraient être établis dans le milieu décrit dans la présentation/la pharmacopée à 15, 30, 45, 60 et 120 minutes ou jusqu'à l'obtention d'une asymptote. Les profils de dissolution de la formulation du produit proposée et de celle actuellement utilisée devraient être similaires.
<b>Cas C :</b> Haute perméabilité Peu solubles	Des profils de dissolution à de multiples points dans le temps devraient être établis dans au moins trois (3) milieux qui se situent à l'intérieur des paramètres physiologiques (pH 1,2 à 6,8), p. ex. HCl 0,1N et milieux tampons normalisés pour la formulation proposée et celle actuellement acceptée. Un échantillonnage adéquat devrait être effectué à 15, 30, 45, 60 et 120 minutes jusqu'à ce que l'ingrédient actif du produit médicamenteux soit dissous à 90 % ou qu'une asymptote soit obtenue.

**Solubilité :** La solubilité est calculée en fonction de la concentration minimale du médicament, milligramme/millilitre (mg/mL), dans la dose thérapeutique maximale, déterminée dans les limites physiologiques de pH (pH de 1,2 à 6,8) et selon la température ( $37 \pm 0,5$  °C). Les médicaments très solubles dans l'eau sont ceux dont le volume dose/solubilité est inférieur ou égal à 250 mL. La dose maximale est la dose thérapeutique maximale approuvée pour la substance pharmaceutique au Canada. Si cette dose n'est pas présentement approuvée au Canada, il devrait s'agir de la dose thérapeutique maximale proposée dans la présentation réglementaire.

Exemple : Le composé A a pour solubilité la plus faible à  $37 \pm 0,5$  °C, 1,0 mg/mL à un pH de 6,8, et est offert en doses de 100 mg, 200 mg et 400 mg. Ce médicament serait

considéré comme peu soluble puisque son volume dose/solubilité est supérieur à 250 mL (400 mg/1,0 mg/mL = 400 mL).

**Perméabilité :** Des évidences devraient être fournies pour supporter le degré de perméabilité demandé pour la substance médicamenteuse. Ces évidences peuvent consister à de l'information publié dans la littérature et/ou provenir de données expérimentales ou d'études cliniques.

## Remarque sur les lignes directrices en général

Les lignes directrices aident l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Elles fournissent également des conseils au personnel de Santé Canada sur la façon de réaliser les mandats et les objectifs de façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des instruments administratifs n'ayant pas force de loi. Par conséquent, elles permettent une certaine marge de manœuvre. Toutefois, pour être acceptables, les approches de rechange aux principes et aux pratiques décrits dans le présent document doivent être appuyées par une justification adéquate. Il faut en discuter à l'avance avec le secteur de programme concerné pour éviter de conclure que les exigences légales ou réglementaires applicables n'ont pas été respectées.

Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou des documents, ou de définir des conditions qui ne sont pas expressément décrites dans la ligne directrice, afin de nous aider à évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique. Nous sommes déterminés à nous assurer que ces demandes sont justifiables et que les décisions sont clairement documentées.