



AVIS

Notre référence: 06-106624-547

Santé Canada a le plaisir d'annoncer la communication de la version finale de la ligne directrice à l'intention de l'industrie intitulée *Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale*. Cette ligne directrice a été conçue comme un document commun par les représentants de la *Direction des produits thérapeutiques (DPT)* et du *groupe de travail Qualité (QWP)* de l'Agence européenne pour des médicaments (EMA).

Une ligne directrice portant le même titre a été publiée, aux fins de consultation, en janvier 2005. Les observations reçues pendant cette consultation, ainsi que les échanges de vues et les modifications à la ligne directrice, ont été réunis dans un document distinct, *Questions et réponses*, qui est disponible *sur demande*, à l'adresse indiquée ci-dessous.

Le corps principal de la ligne directrice commune est identique dans les deux régions. Les recommandations concernant les renseignements à soumettre dans les dossiers de dépôt au Canada ou dans l'Union européenne sont incluses en tant qu'*annexe régionale* dans le document publié dans chaque région.

Si vous désirez poser des questions au sujet du contenu de la ligne directrice, veuillez communiquer avec les services suivants :

Bureau des sciences pharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Immeuble n° 7 (I.A. 0201D)
Ottawa, Ontario, K1A 1B9

Téléphone: (613) 941-3184
Télécopieur: (613) 941-3989
Courrier électronique: bps_enquiries@hc-sc.gc.ca



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Qualité des produits pharmaceutiques administrés par
inhalation et par voie nasale

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2006/02/01
Date mise en vigueur	2006/10/01

Direction générale des produits de santé et des aliments

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

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2006

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products

L'AVANT-PROPOS

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

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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	<u>1</u>
2.	SPÉCIFICATION DE LA SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE	<u>2</u>
3.	DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE DU MÉDICAMENT	<u>2</u>
3.1	Produits administrés par inhalation	<u>3</u>
3.2	Produits administrés par voie nasale	<u>13</u>
4.	FABRICATION DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX	<u>15</u>
5.	EXCIPIENTS	<u>16</u>
5.1	Excipients officinaux	<u>17</u>
5.2	Excipients non officinaux	<u>17</u>
6.	SPÉCIFICATION(S) DU MÉDICAMENT	<u>17</u>
6.1	Produits administrés par inhalation	<u>18</u>
6.2	Produits administrés par voie nasale	<u>22</u>
7.	SYSTÈME CONTENANT-FERMETURE DU MÉDICAMENT	<u>24</u>
8.	STABILITÉ DU MÉDICAMENT	<u>24</u>
9.	GLOSSAIRE	<u>25</u>
	RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX	<u>28</u>
	Annexe I : Médicaments génériques (produits de commercialisation ultérieure)	<u>28</u>
	Annexe II : Renseignements destinés aux consommateurs et aux professionnels de la santé (monographie de produit et étiquettes)	<u>34</u>

1. INTRODUCTION

La présente ligne directrice s'applique aux produits médicaux à usage humain qui servent à acheminer la substance médicamenteuse vers les poumons ou les muqueuses nasales afin de produire un effet local ou systémique. Elle expose la qualité escomptée des produits médicamenteux à commercialiser, mais les principes généraux qui y sont exposés peuvent également servir aux produits utilisés dans le cadre d'essais cliniques. On ne s'attend pas à ce que tous les essais décrits soient réalisés sur tous les lots utilisés dans les essais cliniques. Rappelons cependant qu'une caractérisation détaillée de la substance médicamenteuse et des lots de produits pharmaceutiques utilisés dans les essais cliniques de base est nécessaire à l'obtention d'une autorisation de mise en marché du produit.

Le document traite des nouvelles demandes d'autorisation de mise en marché (s'appliquant notamment aux produits génériques) mais il ne traite pas des qualités attendues résultant des changements apportés aux produits administrés par inhalation et par voie nasale déjà sur le marché. Il n'en reste pas moins que l'on devrait également tenir compte des principes généraux décrits ici lorsqu'on apporte des changements aux produits existants.

La ligne directrice traite des produits qui contiennent des substances médicamenteuses d'origine synthétique ou semi-synthétique. Signalons toutefois que les principes généraux qui y sont énoncés sont également valables pour d'autres produits administrés par inhalation et par voie nasale.

Ce document traite des produits qui servent à acheminer la substance médicamenteuse jusqu'aux poumons, comme les aérosols-doseurs sous pression, les inhalateurs à poudre sèche, les aérosols de nébulisation et les aérosols-doseurs sans gaz propulseur, de même que les vaporisateurs-doseurs nasaux sous pression, les poudres nasales et les liquides nasaux. Les anesthésiques liquides par inhalation de même que les onguents, les crèmes et les gels nasaux en sont exclus.

Seuls les impératifs qualitatifs propres aux produits administrés par inhalation ou par voie nasale sont abordés dans ce document, même si l'on y traite également du besoin d'essais d'innocuité (p. ex. pour les excipients et les composés lessivables). D'autres paramètres qualitatifs (comme les impuretés, la validation des procédés, les essais de stabilité, les spécifications) de même que les éléments d'innocuité et d'efficacité sont décrits dans d'autres lignes directrices, notamment dans les lignes directrices de l'ICH.

Le document ne fournit pas de directives détaillées sur la méthodologie des études de mise au point des produits pharmaceutiques (comme les études d'amorçage) ni sur les méthodes d'analyse utilisées principalement pour les produits administrés par voie nasale ou par inhalation (analyse d'impaction en cascade). Certaines de ces données se trouvent dans d'autres publications (p. ex. pharmacopée des États-Unis [USP], pharmacopée européenne, normes ISO).

On admet par ailleurs qu'il faut faire preuve d'une certaine souplesse dans les méthodes d'essai en raison de la grande diversité des produits administrés par voie nasale et par inhalation sur les plans de la formulation et des mécanismes d'administration du médicament.

2. SPÉCIFICATION DE LA SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Pour tous les produits administrés par inhalation et par voie nasale contenant une substance médicamenteuse qui ne se trouve en solution à aucun moment durant la fabrication du médicament, son entreposage ou son utilisation, la spécification de la substance médicamenteuse devrait prévoir un essai et des limites applicables à la taille des particules. Il faut utiliser une méthode validée de calibrage des particules (p. ex. diffraction laser) assortie de critères de réception établis en des points multiples dans la distribution granulométrique.

Les critères de réception devraient garantir une répartition granulométrique uniforme, s'exprimant par le pourcentage de particules totales dans des plages de dimensions données. Les limites médiane, supérieure et/ou inférieure de la taille des particules devraient être clairement définies. Les critères de réception devraient être définis en fonction de la variation observée et tenir compte de la répartition granulométrique des lots qui ont donné des résultats acceptables *in vivo* ainsi que de l'usage prévu du produit. On peut également tenir compte des données sur la capacité et la stabilité du procédé, sous réserve que les critères de réception prévus aient été bien validés.

Si l'on propose d'autres sources pour la substance médicamenteuse, les preuves d'équivalence devraient englober une caractérisation physique appropriée et des études des résultats *in vitro* (voir aussi Développement pharmaceutique du médicament).

3. DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE DU MÉDICAMENT

Les essais de développement pharmaceutique sont réalisés pour s'assurer que la forme posologique, la formulation, le procédé de fabrication, le système contenant-fermeture, les caractéristiques microbiologiques et le mode d'emploi sont appropriés et garantissent une efficacité acceptable du produit.

En général, ces essais devraient être réalisés sur plusieurs lots pour tenir compte de la variabilité entre lots. Pour une dose unique et un seul système contenant-fermeture, des essais sur deux lots devraient suffire. Pour les produits conditionnés dans des systèmes contenant-fermeture qui servent également de dispositif d'administration du produit, des essais portant sur la dispersion de la formulation devraient également être réalisés sur plusieurs lots des composantes du système contenant-fermeture. Si le produit est proposé à des concentrations et dans des présentations différentes, on peut alors recourir à la méthode des extrêmes et à la méthode de la matrice pour limiter le nombre d'échantillons nécessaires aux essais. Il importe alors de fournir les justifications voulues.

Il faut fournir des données suffisantes à l'appui des spécifications proposées ou pour garantir que les caractéristiques d'efficacité qui ne font pas l'objet d'essais systématiques (p. ex. amorçage et essai jusqu'à épuisement) ont été suffisamment étudiées. Il n'est pas nécessaire de réaliser des essais sur tous les lots utilisés dans le cadre d'essais cliniques, mais les lots utilisés dans les études cliniques de base devraient être suffisamment caractérisés pour étayer les spécifications du produit médicamenteux.

Si les essais décrits ne sont pas réalisés en raison de la nature particulière du produit ou parce qu'on a établi la garantie du paramètre par un autre moyen, il faut alors justifier l'omission.

3.1 Produits administrés par inhalation

Les essais mentionnés au tableau 3.1 sont généralement réalisés pour caractériser les produits administrés par inhalation. Tous ces essais ne sont pas nécessaires pour tous les produits d'inhalation, comme en témoigne le tableau 3.1. Signalons toutefois que l'un quelconque des essais de développement peut s'appliquer à l'un quelconque des produits, selon le mode d'emploi figurant sur l'étiquette (p. ex. essais d'agitation dans le cas de certains inhalateurs à poudre sèche). De plus, selon les caractéristiques de fonctionnement de l'inhalateur, il peut falloir mener des études complémentaires sur l'efficacité du produit médicamenteux.

Consulter l'annexe I pour d'autres renseignements sur les essais de développement pharmaceutique des produits génériques. Se reporter à l'annexe II pour d'autres données sur la façon dont les essais de développement pharmaceutique sont liés aux renseignements destinés aux consommateurs et aux professionnels de la santé.

Tableau 3.1 : Études de développement pharmaceutique applicables aux produits administrés par inhalation

Étude de développement pharmaceutique	Aérosol-doseur sous pression	Inhalateur à poudre sèche		Produits pour nébulisation		Aérosol-doseur sans gaz propulseur
		À doses mesurées par actionnement	À doses pré-mesurées	Unidose	Multidose	
a) Caractérisation physique	Oui*	Oui	Oui	Oui*	Oui*	Oui*
b) Justification de remplissage minimal	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
c) Composés extractibles/lessivables	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui
d) Uniformité de la dose administrée et masse des particules fines pendant la durée de vie du contenant	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
e) Uniformité de la dose administrée et masse des particules fines dans la plage des débits des patients	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non
f) Masse des particules fines avec l'utilisation d'un espaceur	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
g) Masse des particules fines d'une dose unique	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
h) Distribution de la taille des particules/gouttelettes	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Tableau 3.1 : Études de développement pharmaceutique applicables aux produits administrés par inhalation

Étude de développement pharmaceutique	Aérosol-doseur sous pression	Inhalateur à poudre sèche		Produits pour nébulisation		Aérosol-doseur sans gaz propulseur
		À doses mesurées par actionnement	À doses pré-mesurées	Unidose	Multidose	
i) Dépôt sur le dispositif d'actionnement/ embout buccal	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
j) Vitesse de libération du médicament et quantité totale de médicament administrée	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non
k) Impératifs d'agitation	Oui*	Non	Non	Oui*	Oui*	Oui*
l, m) Impératifs d'amorçage et de réamorçage	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui
n) Impératifs de nettoyage	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
o) Efficacité à basse température	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
p) Efficacité après un cycle thermique	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui
q) Effet de l'humidité ambiante	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
r) Robustesse	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
s) Développement de l'appareil	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
t) Efficacité de l'agent de conservation	Non	Non	Non	Oui**	Oui**	Oui**
u) Compatibilité	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non

* Pour les suspensions.

** Si un agent de conservation est présent.

3.1a) Caractérisation physique (CTD 3.2.P.2.1.1 et 3.2.P.2.1.2)

Des caractéristiques physiques comme la solubilité, la taille, la forme, la densité, la rugosité, la charge et la cristallinité de la substance médicamenteuse et/ou des excipients peuvent influencer sur l'homogénéité et la reproductibilité du produit fini. Les études de développement devraient englober la caractérisation physique de la substance médicamenteuse et des excipients, en ce qui a trait à son effet sur la fonctionnalité du produit.

Le cas échéant, il faut évaluer l'effet d'un prétraitement de la substance (micronisation) sur ses caractéristiques physiques.

3.1b) Justification de remplissage minimal (CTD 3.2.P.2.2.2)

Pour les aérosols-doseurs et les inhalateurs à poudre sèche à doses mesurées par actionnement, il faut mener une étude pour démontrer que le remplissage minimal d'un contenant, tel qu'il est défini par le procédé de fabrication du médicament, suffit à assurer le nombre d'actionnements indiqué sur l'étiquette. Les doses finales (telles qu'établies dans le libellé de l'étiquette) devraient respecter les limites prévues dans la spécification du médicament en ce qui concerne l'uniformité de la dose administrée et la masse des particules fines.

Pour les inhalateurs à poudre sèche à doses prémesurées et les produits à nébuliser, il faut justifier les critères d'acceptation du volume de remplissage et/ou du poids par rapport à l'uniformité des doses administrées et de la masse des particules fines.

3.1c) Composés extractibles/lessivables (CTD 3.2.P.2.4)

Il faut mener une étude pour déterminer le profil des composés extractibles des composantes du dispositif de fermeture des contenants en plastique et en caoutchouc non officinaux qui entrent en contact avec la formulation durant l'entreposage (p. ex. les valves). Il faut fournir des précisions sur le plan de l'étude et le justifier (p. ex. solvants utilisés, température, durée d'entreposage), de même que les résultats. Il faut déterminer si l'un quelconque des composés extractibles est également lessivable dans la formulation à la fin de la durée de conservation du produit ou lorsque le point d'équilibre est atteint, selon la première éventualité. Il faut également déterminer le profil des composés lessivables pour les composantes du dispositif de fermeture des contenants en plastique et en caoutchouc officinaux.

Pour les composés qui paraissent lessivables, il faut tenter de les identifier et d'évaluer leur innocuité conformément aux seuils d'innocuité fixés. Il faut établir un renvoi avec les données présentées au module 4 (Innocuité).

D'après les concentrations et les types de composés détectés, il faut envisager d'inclure un essai et des limites pour les composés lessivables dans la spécification du médicament. S'il est possible d'établir une corrélation entre les profils des composés extractibles et lessivables, on peut alors contrôler les composés lessivables en réalisant des essais et en fixant des limites au sujet des composés extractibles, soit des composés soit des matières premières, pourvu qu'on ait pu établir une corrélation entre les concentrations dans les matières premières et dans les composés. Si les types et les concentrations de composés lessivables détectés ne posent pas de problème d'innocuité, il n'est pas nécessaire alors de procéder à un contrôle systématique de ces composés.

3.1d) Uniformité de la dose administrée et masse des particules fines pendant la durée de vie du contenant (CTD 3.2.P.2.4)

Il faut réaliser une étude pour établir l'uniformité de la dose minimale administrée et de la masse des particules fines pendant la durée de conservation du contenant, depuis la première dose (dose de postamorçage pour les produits qui contiennent des directives d'amorçage) jusqu'à la dernière dose indiquée sur l'étiquette. Les contenants devraient être utilisés et vérifiés selon les renseignements fournis au patient en ce qui concerne la position du produit pendant l'entreposage et les impératifs de nettoyage, de même que l'espacement minimum des doses. On s'attend généralement à ce qu'il faille procéder à des essais sur au moins dix doses prélevées au début, au milieu et à la fin de la durée de conservation du contenant à analyser.

Les doses obtenues devraient respecter les limites prévues dans la spécification du produit en ce qui concerne l'uniformité des doses et la masse des particules fines. Il convient d'expliquer les résultats non conformes.

Les doses entre la dernière dose indiquée sur l'étiquette et la dose d'épuisement du contenant devraient également faire l'objet d'essais pour déterminer l'uniformité des doses et la masse des particules fines, sans compter qu'il faut fournir des renseignements sur le profil d'épuisement, le cas échéant. Il faut procéder à des contrôles sur au moins trois contenants provenant de deux lots différents. Ces contrôles ne sont pas nécessaires si le contenant est pourvu d'un mécanisme de verrouillage qui empêche l'administration d'un nombre de doses supérieur à celui qui est indiqué sur l'étiquette.

3.1e) Uniformité de la dose administrée et masse des particules fines dans la plage des débits des patients (CTD 3.2.P.2.4)

Il faut mener une étude pour démontrer l'uniformité de la dose minimale administrée et de la masse des particules fines dans la plage des débits (au moyen du dispositif d'administration) atteignable par le groupe de patients visé, à volume constant. La plage des débits devrait être justifiée par rapport aux études cliniques ou aux données publiées au sujet du même dispositif. Il faut analyser le débit minimum (p. ex. 10^e centile), médian et maximum (p. ex. 90^e centile) atteignable.

Selon les résultats de cette étude (p. ex. si le débit minimum ne donne pas une dose acceptable), il faut songer à fournir aux professionnels de la santé des données au sujet de l'effet du débit sur l'efficacité du produit.

3.1f) Masse des particules fines avec l'utilisation d'un espaceur ou d'un réservoir (CTD 3.2.P.2.4)

Pour les produits d'inhalation qui peuvent être administrés avec un espaceur ou un réservoir, il faut réaliser une étude pour déterminer si l'utilisation de l'espaceur ou du réservoir modifie la masse des particules fines. Si le mode d'emploi qui accompagne l'espaceur ou le réservoir prévoit un calendrier de nettoyage (p. ex. nettoyage hebdomadaire), il faut alors analyser la masse des particules avant et après le nettoyage de l'espaceur ou du réservoir selon le mode d'emploi. L'essai portant sur la masse des particules fines réalisé pour l'analyse systématique du produit peut être modifié pour mimer le comportement du patient face à l'espaceur ou au réservoir (p. ex. délai de deux secondes, volume courant de respiration).

Il faut évaluer l'importance clinique de toute différence dans la masse des particules fines, en se servant des données cliniques recueillies avec l'espaceur ou le réservoir. Voir également l'annexe III qui s'applique à certaines régions : Appareils, espaceurs et réservoirs (Union européenne seulement).

3.1g) Masse des particules fines d'une dose unique (CTD 3.2.P.2.4)

Il faut systématiquement calculer la masse des particules fines en fonction de la dose minimale recommandée, si cela est techniquement possible. Si l'essai relatif à la masse des particules fines prévu dans la spécification du médicament utilise une dose de taille supérieure à la dose minimale recommandée, il faut alors mener une étude pour démontrer que la taille de l'échantillon utilisée donne systématiquement des résultats qui équivalent à ceux obtenus à partir de la dose minimale recommandée. Lorsque cet essai n'est pas réalisé (p. ex. pour les produits à faible dose) ou que les résultats ne sont pas équivalents, il faut en fournir la raison.

La masse des particules fines d'une dose unique devrait être déterminée selon la méthode de détermination de la masse des particules fines prévue dans la spécification du médicament, en la modifiant uniquement si cela est nécessaire pour tenir compte de la taille réduite de l'échantillon. La mise en commun des degrés avant l'analyse est acceptable. Il faut néanmoins justifier le choix des degrés mis en commun. Si cette étude est impossible en raison de la sensibilité de la méthode analytique, il faut alors fournir des données qui étayent cette allégation.

Les résultats obtenus devraient être comparés aux résultats relatifs à la masse des particules fines obtenus selon la méthode non modifiée de calcul de la masse des particules fines pour les mêmes lots. Il faut mesurer l'importance de toute différence constatée.

3.1h) Répartition de la taille des particules et des gouttelettes (CTD 3.2.P.2.4)

Pour qu'on puisse évaluer le profil complet du produit utilisé dans les études *in vivo* (études cliniques et/ou comparées de base), il faut fournir les données sur la répartition de la taille des particules à chaque degré pour les lots utilisés dans le cadre de ces études, de même que les données relatives aux lots représentatifs du procédé commercial.

À l'aide d'un impacteur ou d'un épurateur à plusieurs degrés, il faut déterminer la masse médicamenteuse à chaque degré et la masse cumulative de taille inférieure à un degré donné plutôt que le pourcentage de la dose administrée (ou tout autre paramètre dérivé), ceux-ci pouvant occulter les variations dans la dose administrée. Il faut généralement fournir un tracé du pourcentage cumulatif inférieur à un diamètre minimum indiqué par opposition au diamètre minimum. On peut alors déterminer le diamètre aérodynamique moyen en masse (DAMM) et l'écart-type géométrique (ETG), s'il y a lieu (dans le cas d'une distribution logarithmique normale unimodale). On peut également envisager un rapprochement du bilan massique.

Lorsqu'une plage de dosages différents est proposée, il faut envisager d'établir la proportionnalité de la masse des particules fines et d'autres granulométries (p. ex. masse qui se dépose dans le goulot de l'impacteur).

Pour les solutions destinées à une nébulisation, on peut analyser la distribution de la taille des gouttelettes au moyen d'autres méthodes (p. ex. diffraction laser).

3.1i) Dépôt sur le dispositif d'actionnement/embout buccal (CTD 3.2.P.2.4)

Il faut déterminer la quantité de médicament qui se dépose sur le dispositif d'actionnement ou l'embout buccal et, s'il y a lieu, montrer qu'elle est conforme à tout facteur de correction utilisé à l'appui des allégations de l'étiquette quant à la quantité de médicament administrée à la sortie de la valve (ou du mécanisme de libération).

3.1j) Vitesse de libération du médicament et quantité totale de médicament administrée (CTD 3.2.P.2.4)

Pour qu'on puisse évaluer le profil intégral de libération du produit utilisé dans les études *in vivo* (études cliniques et/ou comparées de base), il faut fournir les résultats relatifs à la vitesse de libération du médicament et à la quantité totale de médicament administrée (c.-à-d. la dose totale administrée au patient) pour les lots utilisés dans ces études. Il faut à ce propos employer une méthode validée (simulateur de souffle). L'aérosol devrait être fabriqué avec le ou les systèmes de nébulisation et les réglages utilisés dans les études *in vivo*.

3.1k) Impératifs d'agitation (CTD 3.2.P.2.4)

Pour les produits qu'il faut agiter avant usage (selon le mode d'emploi), il faut réaliser une étude pour montrer que les directives d'agitation fournies au consommateur sont suffisantes. Le risque d'une agitation excessive entraînant la formation de mousse et un dosage inexact devrait être analysé en mesurant l'uniformité de la dose administrée.

3.1l) Amorçage initial du contenant (CTD 3.2.P.2.4)

Il faut réaliser une étude pour appuyer le nombre d'actionnements recommandés pour amorcer l'appareil avant que le consommateur ne puisse utiliser le produit pour la première fois. Les contenants devraient être entreposés dans diverses positions avant l'étude afin de déterminer l'effet de l'orientation. Il faut indiquer et justifier la durée d'entreposage avant l'étude.

Il faut déterminer le nombre d'actionnements nécessaires jusqu'à ce que les doses ultérieures soient conformes aux limites prévues dans les spécifications du médicament pour assurer l'uniformité de la dose administrée.

Des directives d'amorçage devraient être fournies aux professionnels de la santé et aux consommateurs.

3.1m) Réamorçage du contenant (CTD 3.2.P.2.4)

Il faut mener une étude pour déterminer la durée pendant laquelle le produit peut être entreposé sans être utilisé (après l'amorçage initial) avant qu'il ne soit nécessaire de le réamorcer, ainsi que le nombre d'actionnements nécessaires au réamorçage. Les contenants devraient être entreposés dans différentes positions avant et durant l'étude afin de déterminer l'effet de l'orientation. Le besoin de tester les produits à différents stades de la durée de vie du contenant devrait également être envisagé. Il faut déterminer le nombre de réamorçages nécessaires jusqu'à ce que les doses ultérieures respectent les limites prévues dans les spécifications du médicament afin d'assurer l'uniformité de la dose administrée.

Des directives de réamorçage, notamment les directives relatives à la position du produit entreposé, devraient être fournies aux professionnels de la santé et aux consommateurs.

3.1n) Impératifs de nettoyage (CTD 3.2.P.2.4)

Il faut fournir des données sur l'uniformité de la dose administrée et la masse des particules fines ou la répartition de la taille des gouttelettes à l'appui des instructions de nettoyage fournies aux professionnels de la santé et aux consommateurs (notamment le mode et la fréquence). L'étude devrait être réalisée dans des conditions d'utilisation normales par le patient, conformément aux recommandations d'amorçage, d'espacement des doses et de schéma posologique type.

3.1o) Efficacité à basse température (CTD 3.2.P.2.4)

Il faut réaliser une étude pour déterminer l'effet de l'entreposage du produit à basse température sur son efficacité. Les contenants devraient être entreposés dans différentes positions pendant au moins trois heures à une température inférieure au point de congélation (0° C) et être immédiatement soumis à un essai.

Il faut déterminer le nombre d'actionnements nécessaires avant que les doses ultérieures ne soient conformes aux limites des spécifications du produit pour assurer l'uniformité de la dose administrée et la masse des particules fines. Si le produit ne se comporte pas de manière satisfaisante (à savoir que le nombre d'actionnements de réamorçage nécessaire dépasse le nombre prescrit sur le mode d'emploi), il faut alors réaliser une étude complémentaire afin de déterminer la méthode et la durée de réchauffement des contenants nécessaires pour parvenir à une efficacité satisfaisante.

Il faut fournir aux professionnels de la santé et aux consommateurs des directives sur l'utilisation du produit à basse température. Si ce genre d'étude n'est pas réalisé, il faut alors fournir aux professionnels de la santé et aux consommateurs des renseignements sur la façon de réchauffer le contenant et la durée de réchauffement. Les autres façons de procéder pour les produits administrés par inhalation qui ne supportent pas les basses températures devraient être entièrement justifiées.

3.1p) Efficacité après un cycle thermique (CTD 3.2.P.2.4)

Il faut réaliser une étude pour déterminer l'effet d'un cycle thermique sur l'efficacité du produit. Les contenants devraient être entreposés dans diverses positions et soumis à des températures qui se situent entre les conditions d'entreposage recommandées et une température inférieure au point de congélation (0° C). Pour les suspensions, il faut envisager un cycle de températures se situant entre les conditions d'entreposage recommandées et une température élevée (p. ex.

40° C), que l'on peut combiner à l'étude sur le cycle à basse température. La durée d'entreposage devrait être d'au moins 24 heures dans chaque position, et les contenants devraient être entreposés dans chaque position au moins cinq fois.

Il faut inspecter visuellement les contenants pour y déceler la présence de défauts, et réaliser des essais sur le débit de fuite, la baisse de poids, l'uniformité de la dose administrée, la masse des particules fines, les substances connexes et la teneur en humidité. Il faut évaluer l'importance de tout changement constaté par rapport aux résultats préliminaires.

3.1q) Effet de l'humidité ambiante (CTD 3.2.P.2.4)

L'effet de l'humidité ambiante sur l'efficacité du produit devrait être étudié à la phase de développement. Pour les produits à doses prémesurées faisant appel à des gélules, il faut faire particulièrement attention à la fragilité des gélules dans diverses conditions d'humidité.

3.1r) Robustesse (CTD 3.2.P.2.4)

Il faut analyser l'efficacité du produit dans des situations qui miment son utilisation par les patients. Pour ce faire, on actionne le dispositif d'administration à la fréquence indiquée dans le mode d'emploi. On peut également simuler le transport du contenant entre deux utilisations et le laisser tomber par terre, etc., en plus d'étudier la robustesse du mécanisme de verrouillage.

La stabilité aux vibrations des mélanges à base de poudre devrait être démontrée en simulant les vibrations qui se produisent durant le transport et l'utilisation. Toutes fluctuations importantes constatées dans la dose administrée et/ou la masse des particules fines devraient faire l'objet d'une analyse approfondie sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité du produit.

3.1s) Développement de l'appareil (CTD 3.2.P.2.4 et 3.2.R)

Il faut décrire le développement de l'appareil. Tout changement apporté à sa conception (p. ex. changement des matières utilisées dans les composantes) et/ou au procédé de fabrication (p. ex. transition de moules à empreinte unique à des moules à empreintes multiples) durant son développement devrait être expliqué sous l'angle de l'impact que cela peut avoir sur les caractéristiques d'efficacité du produit (p. ex. dose administrée, masse des particules fines, etc.). Si l'on a utilisé des prototypes dans le cadre des études cliniques, il faut fournir les données voulues pour démontrer la concordance entre le ou les prototypes et le produit que l'on entend mettre en marché.

Pour les inhalateurs à poudre sèche à doses mesurées par actionnement, il faut démontrer la présence de dispositifs de protection visant à prévenir l'administration par inadvertance de doses multiples (et leur inhalation par le patient).

Dans le cas des appareils où le médicament est libéré par aspiration, il faut fournir des données pour montrer que tous les groupes cibles de patients sont en mesure de déclencher le mécanisme de libération. Ce facteur peut être évalué dans le cadre du programme clinique au cours des études sur l'utilisation de l'appareil par des patients. Le mécanisme de déclenchement devrait être parfaitement caractérisé dans le cadre du programme de développement du mécanisme de libération.

En ce qui concerne les inhalateurs à poudre sèche à doses mesurées par actionnement, chaque appareil devrait être muni d'un compteur ou d'un autre indicateur de remplissage pour indiquer au patient quand le nombre d'actionnements indiqué sur l'étiquette est atteint. L'intégration de compteurs de doses est également recommandée pour d'autres produits multidoses.

3.1t) Efficacité de l'agent de conservation (CTD 3.2.P.2.5)

Pour les produits contenant un agent de conservation, il faut réaliser une étude pour démontrer l'efficacité de l'agent de conservation.

3.1u) Compatibilité (CTD 3.2.P.2.6)

Si le produit devrait être dilué avant d'être administré, il faut démontrer sa compatibilité avec tous les diluants dans la plage des dilutions proposée sur l'étiquette. Il est préférable de réaliser ces études sur des échantillons vieillis afin de couvrir la durée d'entreposage du produit dilué indiquée sur l'étiquette. Lorsque l'étiquette prévoit l'administration du produit en même temps que d'autres médicaments, il faut démontrer la compatibilité avec le principal médicament de même qu'avec tous les autres médicaments administrés.

Il faut mesurer l'importance de paramètres comme la précipitation, le pH, la distribution de la taille des gouttelettes, le débit et la quantité totale du médicament et évaluer tout écart par rapport au produit original.

3.2 Produits administrés par voie nasale

Les essais décrits au tableau 3.2 sont généralement réalisés pour caractériser les produits administrés par voie nasale. Il n'est pas nécessaire de réaliser tous les essais pour tous les types de produits administrés par voie nasale, comme en témoigne le tableau 3.2.

Les études de développement pharmaceutique devraient être menées de la façon décrite à la section 3.1, sauf pour ce qui est des essais portant sur la masse des particules fines.

Pour ce qui est de la distribution de la taille des particules et des gouttelettes, il faut procéder à la caractérisation complète du produit. Il faut également montrer que le dépôt du produit est localisé dans la cavité nasale (p. ex. en montrant que la grande majorité des particules/gouttelettes est d'une taille supérieure à 10 µm).

Tableau 3.2 : Études de développement pharmaceutique applicables aux produits administrés par voie nasale

Étude de développement pharmaceutique	Vaporisateur-doseur nasal sous pression	Poudre nasale (doseur)	Liquides administrés par voie nasale			
			Gouttes mono-usage	Gouttes multi-usage	Vaporisateur mono-usage	Vaporisateur-doseur multi-usage gaz propulseur
a) Caractérisation physique	Oui*	Oui	Oui*	Oui*	Oui*	Oui*
b) Justification de remplissage minimal	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
c) Composés extractibles/lessivables	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
d) Uniformité de la dose administrée et masse des particules fines pendant la durée de vie du contenant	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui
h) Distribution de la taille des particules/gouttelettes	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui
i) Dépôt sur le dispositif d'actionnement/embout buccal	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui

Étude de développement pharmaceutique	Vaporisateur-doseur nasal sous pression	Poudre nasale (doseur)	Liquides administrés par voie nasale			
			Gouttes mono-usage	Gouttes multi-usage	Vaporisateur mono-usage	Vaporisateur-doseur multi-usage gaz propulseur
k) Impératifs d'agitation	Oui*	Non	Oui*	Oui*	Oui*	Oui*
l, m) Impératifs d'amorçage et de réamorçage	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui
n) Impératifs de nettoyage	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui
o) Efficacité à basse température	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
p) Efficacité après un cycle thermique	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui
q) Effet de l'humidité ambiante	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
r) Robustesse	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
s) Développement de l'appareil	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
t) Efficacité de l'agent de conservation	Non	Non	Oui**	Oui**	Oui**	Oui**

* Pour les suspensions.

** Si un agent de conservation est présent.

4. FABRICATION DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX

Par souci de clarté, la formulation du produit devrait faire état de la concentration de la substance médicamenteuse dans le produit, du volume de remplissage et de la quantité cible à administrer.

Le procédé de fabrication du médicament, qui comprend toutes les opérations de remplissage et d'emballage, devrait être décrit pour chaque dosage et chaque système contenant-fermeture (p. ex. nombre d'actionnements).

Le procédé de fabrication de tous les produits devrait être validé pour assurer l'homogénéité de la formulation tout au long du procédé de remplissage durant la production courante. On devrait prévoir des contrôles pour garantir que tous les contenants se situent dans la plage voulue de volume et de poids de remplissage et que le système de fermeture est installé comme il faut (p. ex. dimensions de sertissage et essais d'étanchéité dans le cas des produits sous pression, scellement des emballages-coques pour les inhalateurs à poudre sèche, pression de serrage pour les pompes à fermeture fileté). Tous les produits devraient être soumis à un contrôle pour vérifier le fonctionnement du mécanisme d'actionnement (p. ex. poids du jet) de chaque appareil, le cas échéant.

Le délai d'étalonnage prévu pour les produits sous pression avant l'essai de libération devrait être précisé et justifié, parallèlement à d'autres paramètres du procédé de fabrication.

5. EXCIPIENTS

En dehors des impératifs officinaux habituels, d'autres essais dont le but est de caractériser les matières utilisées devraient figurer dans les spécifications, le cas échéant.

Pour les inhalateurs à poudre sèche, par exemple, il faut prévoir un essai multipoint portant sur la taille des particules pour les excipients (p. ex. lactose) et, le cas échéant, pour les granules d'excipients et/ou de médicaments. Les limites de cet essai devraient dépendre des résultats des lots utilisés dans la fabrication du médicament en vue d'études *in vivo* (études cliniques et/ou comparées de base), bien que les données *in vitro* (provenant de l'impacteur à plusieurs degrés) puissent suffire à démontrer l'acceptabilité des extrêmes des limites.

Pour contrôler d'autres paramètres physiques, on peut préciser la qualité de chaque matière utilisée. Dans le cas des excipients dont les propriétés physiques sont difficiles à contrôler (mais sont utiles pour déterminer l'efficacité du médicament), il peut être nécessaire de limiter la source à un seul fournisseur ayant fait ses preuves. À défaut de quoi, on peut démontrer la convenance de différents fournisseurs au moyen des données *in vitro* pour les produits finis fabriqués avec différents lots provenant de chaque source. Si ces conditions sont réunies, il n'est pas nécessaire de préciser les caractéristiques physiques, en dehors de la distribution granulométrique (s'il y a lieu).

En outre, il faut songer à contrôler la qualité microbiologique et, le cas échéant, justifier le fait qu'on n'a pas procédé à des essais courants de contrôle de la qualité microbiologique.

5.1 Excipients officinaux

Dans le cas d'excipients qui ont de longs antécédents d'utilisation dans les produits administrés par inhalation et par voie nasale et qui ont fait l'objet d'essais conformément à une monographie d'une pharmacopée reconnue, il n'est pas nécessaire de fournir de données sur l'innocuité de l'excipient proprement dit, sous réserve que les quantités utilisées soient courantes pour la voie d'administration choisie. Par contre, il faut démontrer l'innocuité d'un excipient qui n'a pas de longs antécédents d'utilisation dans les produits administrés par inhalation et par voie nasale lorsqu'il devrait être administré par la nouvelle voie d'administration. Le type de données à fournir peut faire l'objet de discussions avec l'autorité compétente avant le dépôt d'une demande d'autorisation.

5.2 Excipients non officinaux

Il faut démontrer l'innocuité des excipients qui n'ont pas fait l'objet d'essais conformément à une monographie officinale reconnue lorsqu'ils sont administrés par inhalation ou par voie nasale, selon le cas. Les essais et les limites de spécification de l'excipient, en particulier en ce qui concerne la pureté, devraient être fondés sur les résultats obtenus pour les lots utilisés dans les études d'innocuité. Le type de données requises peut faire l'objet de discussions avec l'autorité compétente avant le dépôt de la demande d'autorisation.

Outre les spécifications, il peut aussi être nécessaire de fournir des renseignements sur la fabrication de l'excipient. L'étendue des renseignements exigés peut faire l'objet de discussions avec l'autorité compétente avant le dépôt de la demande d'autorisation.

6. SPÉCIFICATION(S) DU MÉDICAMENT

Cette section décrit les essais de spécification propres aux produits administrés par inhalation et par voie nasale. Les essais normalisés de spécification du médicament (p. ex. identification, produits de dégradation, pH) ne sont pas compris ici, mais l'on s'attend à ce qu'ils soient compris dans les spécifications. Il convient de consulter d'autres lignes directrices (p. ex. ceux de l'ICH) à ce sujet.

Les critères d'acceptation devraient être établis en fonction des plages de fluctuation observées dans les lots qui ont fait preuve d'une efficacité acceptable dans les études *in vivo*, de même que dans l'utilisation prévue du produit. On peut également tenir compte des données sur la capacité et la stabilité du procédé. En outre, des limites et des essais différents peuvent s'appliquer à la libération par opposition à la durée de conservation; les différences devraient être clairement décrites et justifiées. Il faut consulter d'autres lignes directrices qui s'appliquent à tous les types de formes pharmaceutiques en ce qui concerne l'établissement des spécifications, les essais de libération par opposition à la durée de conservation, les essais périodiques, etc.

6.1 Produits administrés par inhalation

La liste qui suit fait état des essais qui figurent normalement dans les spécifications du médicament pour les produits administrés par inhalation. Il n'est pas nécessaire de pratiquer tous les essais pour tous les types de produits administrés par inhalation, comme l'illustre le tableau 6.1.

Tableau 6.1 : Essais de spécification des médicaments applicables aux produits administrés par inhalation

Essai de spécification du médicament	Aérosol-doseur sous pression	Inhalateur à poudre sèche		Produits pour nébulisation		Aérosol-doseur sans gaz propulseur
		À doses mesurées par actionnement	À doses pré-mesurées	Unidose	Multidose	
a) Description	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
b) Dosage	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
c) Teneur en humidité	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
d) Dose moyenne administrée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
e) Uniformité de la dose administrée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
f) Uniformité de la teneur/des unités posologiques	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
g) Masse des particules fines	Oui	Oui	Oui	Oui*	Oui*	Oui
h) Débit de fuite	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
i) Limites microbiennes/microbiologiques	Oui	Oui	Oui	Oui***	Oui	Oui
j) Stérilité	Non	Non	Non	Oui**	Non	Non
k) Composés lessivables	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui

Tableau 6.1 : Essais de spécification des médicaments applicables aux produits administrés par inhalation

Essai de spécification du médicament	Aérosol-doseur sous pression	Inhalateur à poudre sèche		Produits pour nébulisation		Aérosol-doseur sans gaz propulseur
		À doses mesurées par actionnement	À doses pré-mesurées	Unidose	Multidose	
l) Concentration de l'agent de conservation	Non	Non	Non	Oui***	Oui***	Oui***
m) Nombre d'actionnements par contenant	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui

* Pour les suspensions.

** Si le produit est stérile.

*** Si un agent de conservation est présent.

6.1a) Description

Il faut donner une description à la fois de la formulation et du mécanisme de libération au complet (notamment du dispositif d'actionnement), le cas échéant. En ce qui concerne les produits pour nébulisation, il faut décrire l'emballage immédiat (p. ex. nébule transparente de PEbd).

6.1b) Dosage

Pour les produits multidoses, la quantité de substance médicamenteuse devrait être déterminée par unité de poids ou par unité de volume, selon le cas. Pour les produits unidose, le dosage devrait être exprimé sous forme de masse par unité posologique. Il faut respecter les limites habituelles de dosage des produits médicaux.

6.1c) Teneur en humidité

La teneur maximum en humidité devrait être établie en fonction des résultats des études de stabilité. Si les résultats s'avèrent stables pendant toute la durée de conservation du produit ou que des changements survenant dans la teneur en humidité n'entraînent pas de modifications

pour les autres paramètres, on peut alors exclure cet essai des spécifications; il convient alors de donner des explications complètes dans la section Justification des spécifications.

6.1d) Dose moyenne administrée

La quantité de substance médicamenteuse libérée à chaque actionnement devrait également être déterminée en calculant la moyenne des résultats de l'essai d'uniformité de la dose administrée, moyennant les correctifs nécessaires pour convertir les quantités « par dose » en quantités « par actionnement ». Il faut respecter les limites de $\pm 15\%$ figurant sur l'étiquette.

6.1e) Uniformité de la dose délivrée

L'essai d'uniformité de la dose délivrée devrait être mené selon une méthode officinale reconnue, ou une autre méthode convenablement validée. Les limites utilisées devraient être conformes à la pharmacopée et adaptées au besoin pour mesurer la variabilité d'un même appareil et entre plusieurs appareils.

Pour les formulations en solution, il peut être acceptable de se fonder sur l'uniformité du poids par actionnement plutôt que sur l'uniformité du contenu de la dose délivrée mais il faut alors fournir une justification.

6.1f) Uniformité du contenu/des unités posologiques

Il faut analyser l'uniformité du contenu sur des échantillons prélevés dans les contenants selon les directives fournies aux consommateurs et aux professionnels de la santé. Il faut justifier les limites d'acceptation, en tenant compte des impératifs officinaux.

Pour les formulations en solution, il peut être acceptable de se fonder sur l'uniformité du poids par actionnement plutôt que sur l'uniformité du contenu mais il faut fournir une justification.

6.1g) Masse des particules fines

L'essai de masse des particules fines devrait être réalisé à l'aide d'un impacteur de plusieurs degrés ou d'une autre méthode ayant fait ses preuves. On estime acceptable de fixer des limites supérieures et inférieures aux résultats des degrés mis en commun correspondant à une distribution de la taille des particules inférieure à $5\ \mu\text{m}$, même si d'autres limites peuvent être jugées acceptables moyennant les justifications voulues. Il faut indiquer la masse médicamenteuse plutôt que le pourcentage de dose libérée (ou un autre paramètre dérivé). D'autres critères peuvent convenir, comme les degrés regroupés ou les limites du diamètre

aérodynamique moyen en masse (DAMM) et/ou de l'écart-type géométrique (ETG) si la masse des particules fines à elle seule ne suffit pas à caractériser la distribution de la taille des particules de la dose thérapeutique. Il se peut qu'il faille contrôler la distribution de la taille des particules dépassant 5 µm selon l'importance de cette fraction pour l'index thérapeutique du produit.

Dans tous les cas, les limites devraient être définies par les résultats de la masse des particules fines obtenus pour les lots utilisés dans les études *in vivo* (études cliniques et/ou comparées de base) et elles devraient être indiquées pour chaque actionnement ou chaque dose.

6.1h) Débit de fuite

Il faut inclure dans les spécifications un essai sur le débit de fuite et les limites qui s'appliquent.

6.1i) Limites microbiennes/microbiologiques

L'analyse de la qualité microbiologique devrait être réalisée au moyen d'un essai officinal reconnu, faute de quoi il faut expliquer la raison pour laquelle on n'a pas pratiqué ce test dans la section Justification des spécifications.

6.1j) Stérilité

L'analyse de stérilité devrait être réalisée selon un essai officinal reconnu.

6.1k) Composés lessivables

D'après les résultats de l'étude de développement pharmaceutique sur les composés extractibles et lessivables, et en particulier les résultats des évaluations d'innocuité (voir section 3.1c) – Développement pharmaceutique du produit médicamenteux : produits administrés par inhalation), il faut inclure dans les spécifications un essai et des limites qualifiées pour les composés lessivables.

6.1l) Concentration de l'agent de conservation

Il faut procéder au dosage de l'agent de conservation.

6.1m) Nombre d'actionnements par contenant

Le nombre d'actionnements par contenant devrait être démontré pour être aucun moins que le nombre figurant sur l'étiquette.

6.2 Produits administrés par voie nasale

La liste qui suit fait état des essais figurant normalement dans les spécifications médicamenteuses des produits administrés par voie nasale. Il n'est pas obligatoire de réaliser tous les essais sur tous les types de produits administrés par voie nasale, comme l'illustre le tableau 6.2.

Les essais devraient être réalisés selon les stipulations de la section 6.1 et complétés par un essai de la distribution de la taille des particules et des gouttelettes, le cas échéant. Voir ci-après.

6.2n) Distribution de la taille des particules et des gouttelettes

L'essai devrait être réalisé au moyen d'une méthode validée (p. ex. impaction en cascade ou, pour les solutions, diffraction laser). Les limites devraient prévoir une plage autorisée pour le diamètre moyen et une limite pour les particules/gouttelettes d'un diamètre inférieur à 10 µm. Les limites relatives au diamètre moyen et aux particules et aux gouttelettes d'un diamètre inférieur à 10 µm devraient être étayées par les résultats obtenus pour les lots utilisés dans les études *in vivo* (études cliniques et/ou comparées de base).

Tableau 6.2 : Essais de spécification des médicaments applicables aux produits administrés par voie nasale

Essai de spécification du médicament	Vaporisateur-doseur nasal sous pression	Poudre nasale (à doses mesurées par actionnement)	Liquides administrés par voie nasale			
			Compte-gouttes mono-usage	Compte-gouttes multi-usage	Vaporisateur mono-usage	Vaporisateur-doseur multi-usage sans gaz propulseur
a) Description	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
b) Dosage	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
c) Teneur en humidité	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
d) Dose moyenne administrée	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui

Essai de spécification du médicament	Vaporisateur-doseur nasal sous pression	Poudre nasale (à doses mesurées par actionnement)	Liquides administrés par voie nasale			
			Compte-gouttes mono-usage	Compte-gouttes multi-usage	Vaporisateur mono-usage	Vaporisateur-doseur multi-usage sans gaz propulseur
e) Uniformité de la dose administrée	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui
f) Uniformité de la teneur/des unités posologiques	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
h) Débit de fuite	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
i) Limites microbiennes/microbiologiques	Oui	Oui	Oui**	Oui	Oui**	Oui
j) Stérilité	Non	Non	Oui*	Oui*	Oui*	Oui*
l) Concentration de l'agent de conservation	Non	Non	Oui**	Oui**	Oui**	Oui**
m) Nombre d'actionnements par contenant	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui
n) Distribution de la taille des particules et des gouttelettes	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui

* Si le produit est stérile.

** Si un agent de conservation est présent.

7. SYSTÈME CONTENANT-FERMETURE DU MÉDICAMENT

Outre les essais normalisés du système contenant-fermeture (p. ex. identification, dimensions), les spécifications devraient prévoir d'autres essais pour confirmer la reproductibilité de l'administration du médicament par le dispositif de libération, le cas échéant. Par exemple, dans le cas des appareils-doseurs sous pression servant à l'administration des médicaments par inhalation ou par voie nasale, les spécifications devraient prévoir des essais comme le poids du jet d'une pulvérisation unique et la longueur et le diamètre de l'orifice du mécanisme d'actionnement.

Il faut indiquer la composition de toutes les composantes du système contenant-fermeture et s'assurer qu'elle est conforme à toutes les normes applicables (p. ex. officinales) par rapport à leur utilisation prévue.

Pour les cartouches et/ou les valves munies d'un revêtement, il faut indiquer la composition complète du revêtement et la méthode utilisée (y compris les contrôles de procédé) dans le procédé de revêtement.

Dans le cas des composantes non officinales, outre la résine utilisée, il faut décrire tous les additifs qu'elles contiennent.

8. STABILITÉ DU MÉDICAMENT

Il faut vérifier la stabilité de tous les produits administrés par inhalation et par voie nasale en regard des essais de stabilité qui figurent dans les spécifications du médicament, selon les lignes directrices qui s'appliquent. Il faut également mesurer la perte de poids s'il y a lieu.

Si l'on estime que la position pendant l'entreposage influe sur l'efficacité du produit (notamment dans le cas des aérosols-doseurs sous pression), les contenants devraient être entreposés dans diverses positions au cours de l'étude afin de déterminer l'effet de la position. Les données devraient être présentées séparément pour chaque position.

Si le produit comporte un emballage secondaire pour le protéger contre la lumière et/ou l'humidité (p. ex. un inhalateur à poudre sèche à l'intérieur d'un suremballage en aluminium), le délai d'utilisation du produit après son retrait de l'emballage protecteur devrait être étayé par les résultats des essais de stabilité. Les études devraient consister notamment à retirer le produit de son emballage protecteur vers la fin de sa durée de conservation et à tester le produit exposé par rapport aux spécifications du médicament. Par exemple, si un produit devrait être utilisé dans les trois mois qui suivent son retrait de l'emballage protecteur (d'après le mode d'emploi), le produit devrait être retiré de l'emballage protecteur trois mois avant la fin de sa durée de conservation et être analysé à la fin de ce délai.

Il faut fournir aux consommateurs des renseignements sur l'utilisation du produit une fois que l'emballage protecteur a été retiré.

9. GLOSSAIRE

à la sortie du dispositif d'actionnement :	à l'exclusion de la quantité de médicament déposée sur le dispositif d'actionnement.
actionnement :	acte qui consiste à mettre en mouvement le mécanisme d'administration du médicament.
aérosol-doseur sans gaz propulseur :	dispositif portable pour inhalation contenant une solution, une suspension ou une émulsion aqueuse qui administre une dose au cours d'un ou de plusieurs actionnements.
aérosol-doseur sous pression :	produit pour administration par inhalation qui contient un ou plusieurs gaz propulseurs dans un dispositif sous pression.
composés extractibles :	composés qui peuvent être extraits du système contenant-fermeture au moyen de solvants forts et à des températures élevées.
composés lessivables :	composés chimiques qui peuvent migrer du système contenant-fermeture jusqu'à la formulation dans des conditions normales d'entreposage et d'utilisation.
diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD) :	diamètre d'une sphère de densité unité ayant la même vitesse de dépôt que la particule en question; valeur établie à partir de la représentation graphique du pourcentage cumulatif de la masse qui se trouve sous le diamètre de coupure en question, exprimé en fonction du diamètre de coupure obtenu en déterminant le diamètre à 50,00 %.
dose :	quantité de substance médicamenteuse qui devrait être administrée à la fois, selon les instructions fournies aux consommateurs et aux professionnels de la santé; également nombre d'actionnements qui libèrent cette quantité de substance médicamenteuse. Une dose peut correspondre à plusieurs actionnements.
dose cible administrée :	quantité d'une substance médicamenteuse qui devrait être libérée par le dispositif dans le nombre d'actionnements qui équivalent à une dose.

dose administrée :	quantité d'une substance médicamenteuse administrée à l'utilisateur, à la sortie de l'appareil, à chaque dose.
dose mesurée :	quantité d'une substance médicamenteuse contenue dans la chambre de dosage du mécanisme de libération.
dose minimum administrée :	la plus petite quantité recommandée d'une substance médicamenteuse selon les renseignements destinés aux consommateurs et aux professionnels de la santé.
écart-type géométrique (ETG) :	valeur obtenue par la représentation graphique du pourcentage cumulatif de la masse qui se trouve sous le diamètre de coupure en question, exprimée en fonction du diamètre de coupure obtenu par l'équation : $(D_{84,13} \% / D_{15,87} \%)^{1/2}$
index thérapeutique :	rapport entre la dose provoquant une toxicité et la dose requise pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.
inhalateur à poudre sèche, à doses mesurées par actionnement :	produit servant à l'administration d'un médicament par inhalation, composé d'un réservoir de poudre dans lequel une quantité donnée du produit est mesurée et libérée à chaque actionnement du dispositif.
inhalateur à poudre sèche, à doses prémesurées :	produit servant à l'administration d'un médicament par inhalation, contenant des quantités fixes prémesurées du produit, généralement dans des gélules ou des ampoules.
intervalle entre deux doses successives :	laps de temps recommandé entre deux doses, selon les instructions fournies aux consommateurs et aux professionnels de la santé.
jet :	voir libération.
libellé de l'étiquette :	quantité du médicament (généralement libérée en un seul actionnement) indiquée sur l'étiquette du produit.
libération :	action de libérer le médicament par un actionnement unique d'administration (mécanique ou par aspiration) du mécanisme.

masse des particules fines :	quantité de substance médicamenteuse dans un produit administré par inhalation dont on considère qu'elle a une taille permettant l'acheminement jusqu'aux poumons pendant l'inhalation (d'un diamètre égal ou inférieur à 5 µm) par actionnement ou par dose.
mécanisme d'administration :	ensemble des composantes du système contenant-fermeture responsable de la libération du produit dans les voies respiratoires (produit pour inhalation) ou dans la région de la cavité nasale et/ou le pharynx (produit nasal).
nébuliseur :	dispositif utilisé pour la pulvérisation continue de liquides à inhaler.
produit administré par inhalation :	médicament (comprenant le mécanisme de libération, le cas échéant) destiné à se loger dans les voies respiratoires. Le site d'activité peut être localisé ou systémique.
produit administré par voie nasale :	médicament (y compris le mécanisme de libération s'il y a lieu) destiné à se loger dans les voies nasales et/ou le pharynx. Le site d'activité peut être localisé ou systémique.
produit pour nébulisation :	produit liquide d'inhalation administré par un nébuliseur vendu dans le commerce.
quantité cible administrée :	quantité d'une substance médicamenteuse qui devrait être libérée par le dispositif (p. ex. à la sortie du dispositif d'actionnement ou du contenant) en un actionnement.
système contenant-fermeture :	ensemble des composantes du conditionnement qui contiennent et protègent le médicament dans sa forme pharmaceutique. Le système contenant-fermeture peut servir de mécanisme d'administration.
vaporisateur nasal-doseur sous pression :	produit pour administration par voie nasale contenant un ou plusieurs gaz propulseurs dans un dispositif sous pression.
vaporisateur-doseur nasal sans gaz propulseur :	dispositif portable pour administration par voie nasale contenant une solution, une suspension ou une émulsion aqueuse qui administre une dose au cours d'un ou de plusieurs actionnements.

RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX

Annexe I : Médicaments génériques (produits de commercialisation ultérieure)

Cette annexe ne traite que des questions de qualité qui s'appliquent expressément aux produits administrés par inhalation et par voie nasale qui sont commercialisés ultérieurement. On trouvera un complément d'information dans d'autres lignes directrices.

En plus d'effectuer les essais de développement décrits à la section 3 de la présente ligne directrice, il faut montrer que les produits administrés par inhalation et par voie nasale commercialisés ultérieurement équivalent aux produits de référence canadiens sous un certain nombre de rapports. On s'attend généralement à ce que ces essais soient réalisés sur plusieurs lots afin de tenir compte de la variabilité entre lots. Dans le cas d'un dosage unique et d'un seul système contenant-fermeture, l'analyse de deux lots de chaque produit devrait suffire. Pour ce qui est des produits dont le système contenant-fermeture sert également de mécanisme de libération du médicament, les essais portant sur la libération de la formulation devraient également être effectués sur plusieurs lots du système contenant-fermeture. Dans le cas de dosages multiples et de présentations multiples, on peut alors avoir recours à la méthode des extrêmes ou à celle de la matrice pour limiter le nombre d'échantillons nécessaires aux essais. Il faut alors fournir les justifications nécessaires.

I.1 Produits administrés par inhalation de commercialisation ultérieure

Les études comparées portant sur les produits administrés par inhalation de commercialisation ultérieure sont illustrées au tableau I.1. Il n'est pas nécessaire de procéder à tous les essais pour tous les types de produits administrés par inhalation, comme l'indique le tableau I.1.

Tableau I.1 : Études comparées des produits administrés par inhalation de commercialisation ultérieure

Étude comparée	Aérosol-doseur sous pression	Inhalateur à poudre sèche		Produits pour nébulisation		Aérosol-doseur sans gaz propulseur
		À doses mesurées par actionnement	À doses pré-mesurées	Uni-dose	Multi-dose	
a) Formulation	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
b) Propriétés physicochimiques de la substance médicamenteuse	Oui*	Oui	Oui	Oui*	Oui*	Oui*

Tableau I.1 : Études comparées des produits administrés par inhalation de commercialisation ultérieure

Étude comparée	Aérosol-doseur sous pression	Inhalateur à poudre sèche		Produits pour nébulisation		Aérosol-doseur sans gaz propulseur
		À doses mesurées par actionnement	À doses pré-mesurées	Uni-dose	Multi-dose	
c) Propriétés physicochimiques du médicament	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
d) Mécanisme de libération	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
e) Uniformité de la dose administrée	Oui	Oui**	Oui**	Non	Non	Oui
f) Uniformité du contenu/des unités posologiques	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
g) Distribution de la taille des particules/gouttelettes	Oui	Oui**	Oui**	Oui	Oui	Oui
h) Vitesse d'administration du médicament et quantité totale de médicament administrée	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non

* Pour les suspensions.

** Dans la plage des débits atteignable par la population de patients visée (au moyen du mécanisme de libération), à volume constant.

I.1a) Formulation

Les ingrédients que contient le produit de commercialisation ultérieure devraient être *identiques* sur le plan qualitatif et *essentiellement identiques* sur le plan quantitatif au produit de référence canadien. Pour les besoins de ce document, *essentiellement identique* signifie que la quantité (ou concentration)

de chaque excipient dans le produit de commercialisation ultérieure devrait être identique, à $\pm 10\%$, à la quantité (ou la concentration) de chaque excipient qui se trouve dans le produit de référence canadien. Il faut fournir une comparaison juxtaposée des formulations qualitatives et quantitatives du produit de commercialisation ultérieure et du produit de référence canadien.

Tout écart qui dépasse ce critère devrait être justifié de façon scientifique et il convient d'en analyser les conséquences possibles sur l'innocuité et l'efficacité du médicament (p. ex. caractéristiques de dépôt et d'absorption).

1.1b) Propriétés physicochimiques de la substance médicamenteuse

Dans la mesure du possible, la taille des particules de la substance médicamenteuse et la structure cristalline du produit de référence canadien et du produit de commercialisation ultérieure devraient faire l'objet d'une étude comparée, dont les résultats devraient être fournis. On peut recueillir certaines données sur la substance médicamenteuse au moyen d'essais réalisés sur le médicament. Les écarts devraient être scientifiquement justifiés et il faut en analyser les conséquences possibles sur l'innocuité et l'efficacité du médicament (p. ex. caractéristiques de dépôt et d'absorption).

1.1c) Propriétés physicochimiques du médicament

Il faut fournir les résultats de l'analyse comparée du produit de référence canadien et du produit de commercialisation ultérieure.

Parmi les essais qui peuvent être pratiqués sur les produits aqueux, mentionnons la description, l'osmolalité (ou osmolarité), la tension superficielle, la viscosité, le pH, le pouvoir tampon et la gravité spécifique.

Parmi les essais qui peuvent être pratiqués sur les aérosols-doseurs sous pression, mentionnons la tension superficielle, la viscosité, la gravité spécifique, la pression de vapeur, le point de congélation et l'indice de réfraction.

Parmi les essais qui peuvent être pratiqués sur les inhalateurs à poudre sèche, mentionnons la distribution de la taille des particules du vecteur (le cas échéant), la masse volumique et la masse spécifique, la morphologie des particules (forme, texture et propriétés superficielles), le point de fusion, la charge électrostatique, la porosité, la surface active spécifique, l'hygroscopicité et la teneur en humidité.

Selon le produit, d'autres essais peuvent être justifiés.

Les résultats relatifs au produit de commercialisation ultérieure et au produit de référence canadien devraient être *essentiellement identiques*. Pour les besoins de ce document, *essentiellement identique* signifie que les résultats relatifs au produit de commercialisation ultérieure et au produit de référence canadien affichent un écart maximum de $\pm 10\%$. Tout écart supérieur devrait être justifié scientifiquement et il faut en analyser les conséquences possibles sur l'innocuité et l'efficacité du médicament (p. ex. caractéristiques de dépôt et d'absorption). Il faut fournir une comparaison juxtaposée des résultats relatifs au produit de commercialisation ultérieure et au produit de référence.

1.1d) Caractéristiques du dispositif d'administration

Il faut fournir les résultats d'une analyse qualitative et quantitative des propriétés physiques et des caractéristiques de fonctionnement des mécanismes de libération (en regard de la fonctionnalité des systèmes) au sujet du produit de référence canadien et du produit de commercialisation ultérieure (p. ex. dimensions, matières utilisées). Tout écart devrait être scientifiquement justifié et il faut en analyser les conséquences possibles sur l'innocuité et l'efficacité du médicament (p. ex. caractéristiques de dépôt et d'absorption, effet sur l'observance par le patient). Cela entrera en ligne de compte au moment de déterminer si les produits devraient être considérés comme des formes pharmaceutiques comparables.

1.1e) Uniformité de la dose administrée

Il faut fournir les résultats d'une analyse comparée de l'uniformité de la dose administrée entre le produit de référence canadien et le produit de commercialisation ultérieure.

Une comparaison statistique est vivement conseillée. Les écarts devraient être scientifiquement justifiés et il faut en analyser les conséquences possibles sur l'innocuité et l'efficacité du médicament (p. ex. sous-dosage ou surdosage du produit de commercialisation ultérieure par rapport au produit de référence canadien).

1.1f) Uniformité du contenu/des unités posologiques

Il faut fournir les résultats d'une analyse comparée de l'uniformité du contenu du produit de référence canadien et du produit de commercialisation ultérieure. Le mode de prélèvement des échantillons dans les contenants devrait être conforme aux directives d'administration fournies aux consommateurs et aux professionnels de la santé. Une comparaison statistique est vivement conseillée. Les écarts devraient être scientifiquement justifiés et il faut en analyser les conséquences possibles sur l'innocuité et l'efficacité du médicament (dose insuffisante ou surdosage du produit de commercialisation ultérieure par rapport au produit de référence canadien).

I.1g) Distribution de la taille des particules/gouttelettes

Il faut fournir les résultats d'une analyse comparée de la distribution de la taille des particules à chaque degré (ou, dans le cas des solutions pour nébulisation, de la distribution de la taille des gouttelettes) du produit de référence canadien et du produit de commercialisation ultérieure. Une comparaison statistique est vivement conseillée. Les écarts devraient être scientifiquement justifiés et il faut en analyser les conséquences possibles sur l'innocuité et l'efficacité du médicament (p. ex. caractéristiques de dépôt et d'absorption).

I.1h) Vitesse d'administration du médicament et quantité totale de médicament administrée

Il faut fournir les résultats d'une analyse comparée de la vitesse d'administration du médicament et de la quantité totale de médicament administrée en ce qui concerne le produit de référence canadien et le produit de commercialisation ultérieure. Une comparaison statistique est vivement conseillée. Les écarts devraient être scientifiquement justifiés et il faut en analyser les conséquences possibles sur l'innocuité et l'efficacité du produit (p. ex. sous-dosage ou surdosage du produit de commercialisation ultérieure par rapport au produit de référence canadien).

I.2 Produits administrés par voie nasale de commercialisation ultérieure

Les études comparées portant sur les produits administrés par voie nasale commercialisés ultérieurement sont indiquées au tableau I.2. Les essais comparatifs sont identiques à ceux décrits au sujet des produits administrés par inhalation de commercialisation ultérieure à la section I.1. Il n'est pas nécessaire de procéder à tous les essais sur tous les types de produits administrés par voie nasale, comme l'indique le tableau I.2.

Tableau I.2 : Études comparées des produits administrés par voie nasale de commercialisation ultérieure

Étude comparée	Vaporisateur-doseur nasal sous pression	Poudre nasale (à doses mesurées par actionnement)	Liquides administrés par voie nasale			
			Compte-gouttes mono-usage	Compte-gouttes multi-usage	Vaporisateur mono-usage	Vaporisateur-doseur multi-usage sans gaz propulseur
a) Formulation	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
b) Propriétés physico-chimiques de la substance médicamenteuse	Oui*	Oui	Oui*	Oui*	Oui*	Oui*
c) Propriétés physico-chimiques du médicament	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
d) Mécanisme de libération	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui
e) Uniformité de la dose administrée	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui
f) Uniformité du contenu/des unités posologiques	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
g) Distribution de la taille des particules/gouttelettes	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui

* Pour les suspensions.

Annexe II : Renseignements destinés aux consommateurs et aux professionnels de la santé (monographie de produit et étiquettes)

Cette annexe ne traite que des questions qualitatives propres à la monographie de produit et aux étiquettes des produits administrés par inhalation et par voie nasale. On trouvera un complément d'information dans d'autres lignes directrices.

II.1 Indication du dosage

II.1.1 Produits administrés par inhalation

Pour les aérosols-doseurs sous pression et les aérosols-doseurs sans gaz propulseur, on peut mentionner sur l'étiquette la quantité de substance médicamenteuse cible à la sortie du dispositif, à chaque actionnement (p. ex. 40 µg/jet, à la sortie du dispositif d'actionnement). Toutefois, si le produit est une modification d'un produit autorisé (comme une nouvelle combinaison) et que l'on mentionne sur l'étiquette la quantité de substance à la sortie de la valve, les étiquettes des deux produits devraient être cohérentes pour éviter toute confusion (p. ex. 50 µg/jet, à la sortie de la valve).

Pour les inhalateurs à poudre sèche à doses mesurées par actionnement et à doses pré-mesurées, on peut mentionner sur l'étiquette la quantité cible de substance médicamenteuse par actionnement (p. ex. 40 µg/actionnement). Toutefois, si le produit est une modification d'un produit autorisé (comme une nouvelle combinaison) et que l'on mentionne sur l'étiquette la cible de remplissage par actionnement ou la quantité contenue dans la chambre de dosage, les étiquettes des deux produits devraient être cohérentes pour éviter toute confusion (p. ex. 50 µg/gélule ou actionnement mesuré).

Dans le cas des produits pour nébulisation, on devrait mentionner sur l'étiquette la quantité cible de substance médicamenteuse libérée par le contenant (p. ex. 2,5 mg/nébule). L'étiquette peut également comporter d'autres renseignements (p. ex. solution à 0,1 %).

Dans tous les cas, la cible devrait être conforme aux résultats des lots utilisés dans les études *in vivo* (études cliniques et/ou comparées de base) et, si possible, des lots de production récente. En outre, il faut éviter l'expression « par dose » étant donné qu'une dose peut consister, par exemple, en deux pulvérisations.

La déclaration du dosage d'un produit de commercialisation ultérieure devrait dans tous les cas être conforme à celle du produit de référence canadien pour éviter toute confusion.

II.1.2 Produits administrés par voie nasale

Pour les vaporisateurs-doseurs nasaux sous pression, on devrait fournir les mêmes renseignements sur l'étiquette que les aérosols-doseurs sous pression dont il est question à la section II.1.1.

Dans le cas des poudres administrées par voie nasale, on devrait fournir les mêmes renseignements sur l'étiquette que les inhalateurs à poudre sèche dont il est question à la section II.1.1.

Pour les gouttes et les pulvérisateurs nasaux, on devrait mentionner sur l'étiquette la quantité cible de substance médicamenteuse libérée par le contenant (p. ex. 40 µg/goutte ou 40 µg/jet). L'étiquette peut également comporter d'autres renseignements (p. ex. solution à 0,1 %).

Dans tous les cas, la cible devrait être conforme aux résultats des lots utilisés dans les études *in vivo* (études cliniques et/ou comparées de base) et, si possible, des lots de production récente. En outre, il faut éviter l'expression « par dose » étant donné qu'une dose peut consister, par exemple, en deux pulvérisations.

La déclaration du dosage d'un produit de commercialisation ultérieure devrait dans tous les cas être conforme à celle du produit de référence canadien pour éviter toute confusion.

II.2 Renseignements figurant sur l'étiquette

Dans le cas des produits sous pression, l'étiquette devrait comporter une mention conseillant d'éviter de chauffer et de perforer le contenant.

Dans le cas des produits liquides, l'étiquette devrait comporter une mention conseillant d'éviter de congeler le produit. Pour les solutions moussantes, l'étiquette devrait comporter une mention conseillant d'éviter d'agiter le contenant avant de l'utiliser.

Pour tous les produits, le nombre d'actionnements prévu pour le contenant devrait figurer sur l'étiquette.

II.3 Renseignements figurant dans la monographie du produit

II.3.1 Posologie et administration (Monographie du produit, partie I, section 3.7)

S'il y a lieu, il faut fournir des renseignements sur l'effet que peut avoir le débit sur l'efficacité du produit (voir section 3.1e) – Développement pharmaceutique du produit médicamenteux : produits administrés par inhalation). Il faut demander conseil à ce sujet à la division d'évaluation non clinique/clinique compétente.

S'il y a lieu, il faut également fournir des données sur l'effet que peut avoir un espaceur ou un réservoir sur l'efficacité du produit (voir section 3.1f) – Développement pharmaceutique du produit médicamenteux : produits administrés par inhalation). Voici des exemples de déclaration acceptable sur l'espaceur/réservoir :

(i) « Les résultats d'essais *in vitro* indiquent que l'utilisation d'un espaceur ou d'un réservoir peut influencer sur la quantité de substance médicamenteuse qui parvient jusqu'aux poumons. Ainsi, pour les patients dont l'asthme a été stabilisé sans recourir à un espaceur ou à un réservoir, la poursuite du traitement à l'aide d'un tel dispositif peut nécessiter un rajustement de la posologie. »

(ii) « L'effet d'un espaceur ou d'un réservoir sur la quantité de substance médicamenteuse qui parvient jusqu'aux poumons n'a pas été vérifié dans des études *in vitro* ou *in vivo*. Ainsi, pour les patients dont l'asthme a été stabilisé sans recourir à un espaceur ou à un réservoir, la poursuite du traitement à l'aide d'un tel dispositif peut nécessiter un rajustement de la posologie. »

S'il y a lieu, il faut fournir des renseignements sur les systèmes de nébulisation et les réglages qui se sont avérés efficaces et sans danger dans le cadre d'études *in vivo*, notamment des données sur la distribution de la taille des particules et des gouttelettes, la vitesse d'administration du médicament et la quantité totale de médicament administrée.

II.3.2 Renseignements destinés aux consommateurs (Monographie du produit, partie III)

Pour les produits sous pression, les renseignements destinés aux consommateurs devraient comporter une mention recommandant d'éviter de chauffer et de perforer le contenant.

Les directives sur l'agitation, l'amorçage initial et le réamorçage du contenant, le nettoyage, l'utilisation à basse température, l'utilisation d'un espaceur/réservoir, le besoin de compter le nombre de doses utilisées et la façon générale de manipuler le produit devraient également figurer sur l'étiquette s'il y a lieu (voir sections 3.1 et 3.2 – Développement pharmaceutique du produit médicamenteux : produits administrés par inhalation et par voie nasale).

Pour permettre l'évaluation approfondie des renseignements destinés aux consommateurs, deux échantillons du médicament (produit actif ou placebo), y compris les dispositifs utilisés pour l'administration (p. ex. le dispositif d'actionnement), devraient être disponibles sur demande.