

AVIS

Notre numéro de dossier : 09-103286-500

Publication de la ligne directrice finale : *Norme d'étiquetage des médicaments pédiatriques en vente libre contre la toux et le rhume administrés par voie orale*

La version finale de cette *Ligne directrice* de Santé Canada : *Norme d'étiquetage des médicaments pédiatriques en vente libre contre la toux et le rhume administrés par voie orale* est maintenant disponible. Les suggestions et commentaires reçus lors de consultations antérieures furent analysés et intégrés à la version finale.

Cette norme d'étiquetage est conforme à la décision de Santé Canada énoncée le 18 décembre 2008 dans l'Avis aux détenteurs d'une autorisation de mise en marché *Décision de Santé Canada concernant l'étiquetage de certains médicaments pédiatriques (0 à moins de 12 ans) pour la toux et le rhume administrés par voie orale en vente libre au Canada* qui porte sur : 1) le renforcement de l'étiquetage, y compris l'interdiction d'utilisation pour des enfants âgés de à moins de 6 ans; 2) l'emballage de sécurité pour les enfants; 3) le dispositif doseur pour toutes les préparations liquides de produits dont l'étiquetage prescrit l'utilisation pour les enfants âgés de 6 et à moins de 12 ans. La Norme d'étiquetage finalise aussi d'autres aspects qui ont été publiés pour fin de commentaires, tels que les ingrédients acceptables, la posologie, les allégations, le caractère d'imprimerie, le mode d'emploi, et les mises en garde spécifiques aux ingrédients qui devront être mentionnés sur les étiquettes des produits.

Comme il est le cas pour toute Ligne directrice ou Norme d'étiquetage, des approches alternatives visant les exigences décrites dans ces documents peuvent être acceptables pourvu qu'elles soient appuyées par des justifications et des données adéquates. Dans de tels cas, une demande hors Norme d'étiquetage peut être déposée.

Si vous avez des questions ou commentaires concernant cette ligne directrice, veuillez communiquer avec :

Bureau de la gastroentérologie et des maladies infectieuses et virales
Direction des produits thérapeutiques
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Indice de l'adresse 0202D1
101 promenade Tunney's Pasture
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
Téléphone : 613-941-2566
Télécopieur : 613-941-1183
Courriel : enquete_bgmiv@hc-sc.gc.ca

LIGNE DIRECTRICE

Norme d'étiquetage des médicaments pédiatriques en vente libre contre la toux et le rhume, administrés par voie orale

Publication autorisée par
le Ministre de la Santé

Date d'adoption	2009/01/30
Date d'entrée en vigueur	2009/02/05

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 Direction générale des produits de santé et des aliments consiste à gérer, suivant une approche intégrée, les risques et les avantages des produits de santé et des aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux du Canada 2009

Also available in English under the following title: Guidance Document – Nonprescription Oral Paediatric Cough and Cold Labelling Standard

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé de la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les lignes directrices fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, 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 adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches 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 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.

Le présent 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	1
2	INGRÉDIENTS MÉDICINAUX	1
3	FORMES PHARMACEUTIQUES	2
4	INDICATIONS.....	2
4.1	Indications acceptables.....	2
4.2	Indications inacceptables.....	3
5	DIRECTIVES RELATIVES À LA POSOLOGIE.....	4
5.1	Posologie pour les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans	4
5.2	Considérations en matière de posologie.....	5
5.3	Combinaisons	5
6	MISES EN GARDE.....	6
6.1	Pour les étiquettes internes et externes de tous les produits.....	6
6.2	Pour les produits contenant un antihistaminique.....	7
6.3	Pour les produits contenant un antitussif.....	7
6.4	Pour les produits qui contiennent un décongestionnant	7
7	AUTRES EXIGENCES EN MATIÈRE D'ÉTIQUETAGE	7
8	SPÉCIFICATIONS.....	8
9	INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX.....	9
10	REMARQUES SPÉCIALES	9
11	RÉFÉRENCES	10

1 INTRODUCTION

La présente norme d'étiquetage contient les exigences nécessaires à la présentation d'une autorisation de mise sur le marché (numéro d'identification du médicament (DIN)) pour des produits pédiatriques en vente libre, administrés par voie orale et comportant un ou plusieurs ingrédients, qui sont destinés à l'utilisation chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans afin d'offrir un soulagement des symptômes associés au rhume. Cette norme d'étiquetage ne s'applique pas aux produits destinés uniquement à l'utilisation par les adultes (12 ans ou plus). Il ne faut pas utiliser ces produits chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

2 INGRÉDIENTS MÉDICINAUX

Le tableau 1 présente la liste des ingrédients médicinaux qui, utilisés seuls ou en combinaisons acceptables selon les limites établies et précisées au tableau 2, peuvent se retrouver dans des produits conformes à la présente norme.

TABLEAU 1
Ingrédients médicinaux

Classe thérapeutique	Nom commun des ingrédients médicinaux
Antihistaminique	Maléate de bromphéniramine
	Maléate de chlorphéniramine
	Maléate de dexbromphéniramine
	Chlorhydrate de diphenhydramine
	Succinate de doxylamine
	Maléate de phéniramine
	Chlorhydrate de triprolidine
Antitussif	Chlorhydrate de diphenhydramine
	Dextrométhorphane
	Hydrobromure de dextrométhorphane
Décongestionnant	Chlorhydrate et sulfate de phényléphrine
	Chlorhydrate et sulfate de pseudoéphédrine ¹
Expectorant	Guaifénésine (gaïacolate de glycéryle)

¹ Si elle est présente comme seul ingrédient actif, la pseudoéphédrine est réglementée comme produit de santé naturel et elle nécessite un numéro de produit de santé naturel (NPSN) préalable à une autorisation de mise sur le marché. Veuillez consulter la monographie de la Direction des produits de santé naturels (DPSN) pour cet ingrédient. Si l'on combine la pseudoéphédrine à des ingrédients contre la toux et le rhume énumérés dans la présente norme, le produit est réglementé par la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et il nécessite un DIN préalable à une autorisation de mise sur le marché. La norme ne s'appliquera qu'à la pseudoéphédrine présente dans les produits combinés.

3 FORMES PHARMACEUTIQUES

Les formes pharmaceutiques acceptables sont les suivantes :

- formes pharmaceutiques administrées par voie orale, solides à libération immédiate telles que les comprimés, les caplets, les comprimés à croquer, les comprimés effervescents et les poudres;
- préparations buvables telles que la suspension, le sirop, l'élixir, la solution buvable, la teinture ou les gouttes;
- bandes minces à ingrédient unique.

Les formes pharmaceutiques inacceptables sont les suivantes :

- forme à libération modifiée (ex. liquide à libération prolongée, formes solides orales à libération prolongée, formes à deux couches ou produits kératinisés);
- produits qui nécessitent une évaluation d'ingrédients d'origine animale (ex. capsules de gélatine à base de tissu animal);
- nouvelles formes pharmaceutiques (ex. bandes minces à ingrédients multiples, sucettes ou sucettes glacées).

4 INDICATIONS

4.1 Indications acceptables

Pour tous les produits :

- soulagement temporaire des symptômes du rhume.

Pour les produits contenant un antihistaminique :

- soulagement temporaire des symptômes d'éternuements et/ou d'écoulement nasal (reniflements) dus aux rhumes.

Pour les produits contenant un antitussif :

- soulagement temporaire de la toux sèche associée aux rhumes.

Pour les produits contenant un décongestionnant :

- soulagement temporaire de la congestion/pression nasale due aux rhumes;
- soulagement temporaire des obstructions nasales attribuables aux rhumes.

Pour les produits contenant un expectorant :

- soulagement de la toux grasse attribuable aux rhumes;
- aide à atténuer le flegme (mucus/mucosités)
- pour le soulagement de l'oppression thoracique.

4.2 Indications inacceptables

- soulagement des symptômes nasaux autres que l'écoulement nasal et les éternuements (pour les antihistaminiques)
- soulagement de la congestion nasale (pour les antihistaminiques)
- traitement des affections des voies respiratoire inférieures (y compris les infections et l'asthme)
- bronchite
- sinusite
- soulagement de la pression ou de la congestion des sinus (pour les décongestionnants)
- aide à la réduction de l'obstruction des sinus
- toux attribuable à des allergies ou à des irritants inhalés (pour les antitussifs et les expectorants)
- toux thoracique (pour les antitussifs et les expectorants)
- influenza/grippe
- symptômes d'allergie/fièvre des foins
- soulagement de la toux grasse (pour les antitussifs)
- soulagement de la toux sèche (pour les expectorants)
- aide au sommeil (ex. soulage les éternuements et l'écoulement nasal et vous aide à dormir)

5 DIRECTIVES RELATIVES À LA POSOLOGIE

5.1 Posologie pour les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans²

TABLEAU 2

Classe thérapeutique	Nom commun des ingrédients médicinaux	Dose unique recommandée ³	Intervalle posologique	Dose quotidienne maximale
Antihistaminique	Maléate de bromphéniramine	2 mg	Toutes les 4 à 6 heures	12 mg
	Maléate de chlorphéniramine	2 mg	Toutes les 4 à 6 heures	12 mg
	Maléate de dexbromphéniramine	1 mg	Toutes les 4 à 6 heures	6 mg
	Chlorhydrate de diphenhydramine	De 12,5 à 25 mg	Toutes les 4 à 6 heures	100 mg
	Succinate de doxylamine	De 3,75 à 6,25 mg	Toutes les 4 à 6 heures	37,5 mg
	Maléate de phéniramine	De 6,25 à 12,5 mg	Toutes les 4 à 6 heures	75 mg
	Chlorhydrate de triprolidine	1,25 mg	Toutes les 4 à 6 heures	5 mg
Antitussif	Chlorhydrate de diphenhydramine	12,5 mg	Toutes les 4 heures	75 mg
	Dextrométhorphane OU Hydrobromure de dextrométhorphane	De 5 à 10 mg	Toutes les 4 heures	60 mg
		15 mg	Toutes les 6 à 8 heures	
Décongestionnant	Chlorhydrate et sulfate de phényléphrine ⁴	5 mg	Toutes les 4 heures	30 mg
	Chlorhydrate et sulfate de pseudoéphédrine ⁴	30 mg	Toutes les 4 à 6 heures	120 mg
Expectorant	Guaifénésine (gaïacolate de glycéryle)	100 mg	Toutes les 6 heures	400 mg

² La posologie et sa fréquence sont celles recommandées par le Comité consultatif d'experts sur les médicaments en vente libre contre la toux et le rhume (premier rapport, août 1988; deuxième rapport, avril 1989; troisième rapport, septembre 1989).

³ Pour les formulations liquides, la dose unique devrait être contenue et étiquetée en unités de volume standardisées (tel que ml) et une dosette devrait être fournie pour administrer cette dose unique.

⁴ Les doses de phényléphrine et de pseudoéphédrine sont indiquées en fonction du sel.

5.2 Considérations en matière de posologie

1. La déclaration quantitative des ingrédients médicinaux sur tout volet de la notice d'accompagnement ou tout côté de l'étiquette interne et externe doit être présentée de manière évidente et doit être identifiée selon la classe thérapeutique. Voici un exemple : « Ingrédient actif : Guaifénésine (expectorant) 100 mg ». Une terminologie alternative pour la classe thérapeutique sera acceptée si elle est mentionnée à la **section 4.1** de cette Norme d'étiquetage.
2. Les étiquettes doivent indiquer les doses uniques et quotidiennes maximales recommandées, en plus de l'intervalle entre les doses du produit. La dose quotidienne maximale peut être exprimée en unités posologiques (tel que, ne pas dépasser X comprimés par jour).
3. Pour les formes liquides, il faut inclure l'énoncé suivant aux directives d'utilisation : « N'utilisez que le dispositif doseur fourni.»

5.3 Combinaisons

Combinaisons acceptables

TABLEAU 3^{5, 6}

Classe thérapeutique	Antihistaminique ⁷	Antitussif ⁷	Décongestionnant	Antitussif ⁷ et décongestionnant	Expectorant
Antihistaminique ^c		X ^d	X	X ⁸	
Antitussif ^c	X ^d		X		
Décongestionnant	X	X			X
Antitussif ^c et décongestionnant	X ^d				
Expectorant			X		

Combinaisons inacceptables

- Tout ingrédient actif antihistaminique en combinaison avec l'ingrédient actif expectorant administré par voie orale.

⁵ Les combinaisons acceptables ne concernent que les ingrédients **uniques** provenant de chaque classe thérapeutique. Les combinaisons de plus de deux classes thérapeutiques ne sont permises que pour les antitussifs, les antihistaminiques et les décongestionnants.

⁶ Les combinaisons ne sont acceptables qu'en cas d'espacement des doses compatibles, et en autant que la posologie quotidienne maximale de chaque ingrédient n'est pas dépassée.

⁷ La diphenhydramine peut être à la fois un antitussif et un antihistaminique (voir les combinaisons inacceptables ci-dessous).

⁸ Il n'est pas acceptable de combiner l'**antitussif** diphenhydramine avec un autre antihistaminique ou de combiner l'**antitussif** diphenhydramine avec un autre antitussif.

- Une combinaison d'**antitussif** diphenhydramine avec un autre antihistaminique ou une combinaison d'**antitussif** diphenhydramine avec un autre antitussif.
- Tout ingrédient actif antitussif combiné avec l'ingrédient actif expectorant administré par voie orale.
- Combinaisons des ingrédients suivants :
 - deux ingrédients ou plus provenant de la même classe thérapeutique;
 - des ingrédients provenant de différentes classes thérapeutiques si n'importe lequel de ces ingrédients y est présent à des doses inférieures à la dose minimale efficace;
 - un ingrédient visant expressément à lutter contre un effet indésirable d'un autre ingrédient présent dans le produit

6 MISES EN GARDE

6.1 Pour les étiquettes internes et externes de tous les produits

- Garder hors de la portée des enfants.
- Lire toute l'étiquette (*et la notice d'accompagnement du produit, le cas échéant*) avant l'utilisation et suivre toutes les directives fournies sur l'étiquette.
- Ne pas utiliser ce produit contre la toux et le rhume chez des enfants âgés de moins de 6 ans.
- Ne pas dépasser la dose quotidienne unique et maximale. Ne pas utiliser pendant plus de 7 jours. Une surdose peut causer de graves dommages.
- **NE PAS** administrer avec un autre médicament contre la toux et le rhume, car il pourrait en résulter des dommages à moins qu'il soit recommandé par un professionnel de la santé.
- Consulter un professionnel de la santé avant de combiner le produit avec d'autres médicaments, y compris des produits de santé naturels, des médicaments sur ordonnance ou des médicaments en vente libre.

Tous les avertissements énumérés ci-dessous peuvent figurer dans une notice d'accompagnement ou autres côtés de l'étiquette si l'on peut démontrer que l'espace est limité sur l'emballage. Veuillez prendre note que l'emballage doit comporter des directives précises quant à l'accès à la notice d'accompagnement ou aux autres côtés de l'étiquette.

- Consulter un professionnel de la santé si les symptômes s'aggravent ou persistent pendant plus d'une semaine ou sont accompagnés de fièvre élevée (>38° C) ou de production de mucus épais de couleur jaunes ou verte (flegme).
- Ne pas utiliser si l'enfant est allergique à l'un des ingrédients.
- Cesser l'utilisation si des réactions allergiques telles qu'un sifflement, des éruptions cutanées ou du prurit se manifestent.
- Les effets indésirables peuvent inclure les suivants : réactions allergiques, difficulté à respirer, convulsions, somnolence (sédation excessive), hallucinations, et accélération du rythme cardiaque.

- **En cas de surdose :** Appelez immédiatement un centre anti-poison ou un médecin, même si vous n'avez pas remarqué de signes ou de symptômes.

6.2 Pour les produits contenant un antihistaminique

- Peut causer de la somnolence ou de l'excitabilité.
- Ne pas utiliser si l'enfant participe à des activités qui requièrent de la vigilance.
- Consulter un professionnel de la santé avant l'utilisation si l'enfant présente ce qui suit :
 - Maladie pulmonaire chronique
 - Troubles de miction
 - Glaucome
- Pour les produits qui contiennent de la diphenhydramine :
 - Ne pas utiliser avec un produit à usage topique qui contient aussi de la diphenhydramine.

6.3 Pour les produits contenant un antitussif

- Consulter un professionnel de la santé avant l'utilisation si l'enfant présente de l'asthme ou autres affections chroniques des poumons.
- Pour les produits contenant de la dextrométhorphanne :
 - Ne pas utiliser avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou durant les 2 semaines suivant l'arrêt du produit IMAO.
- Pour les produits contenant de la diphenhydramine :
 - les mises en garde appropriées pour les antihistaminiques oraux doivent aussi figurer sur l'étiquette (voir la section 6.2).

6.4 Pour les produits qui contiennent un décongestionnant

- Consulter un professionnel de la santé avant l'utilisation si l'enfant présente ce qui suit.
 - Maladies cardiaques ou thyroïdiennes
 - Hypertension artérielle
 - Diabète
 - Glaucome

7 AUTRES EXIGENCES EN MATIÈRE D'ÉTIQUETAGE

Pour tous les produits

1. Tous les produits destinés à l'utilisation chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans doivent être vendus dans des contenants protège-enfant conformes aux paragraphes C.01.001 (2), (3) et (4) du *Règlement sur les aliments et drogues*.

2. Lisibilité

Bien que le *Règlement* ne mentionne aucune taille type précise, l'article A.01.016 précise que tous les renseignements devant apparaître sur une étiquette seront :

- a) *placés de façon claire et bien en vue sur l'étiquette;*
- b) *facilement lisibles par l'acheteur ou le consommateur dans une situation normale d'achat et d'utilisation.*

Une personne qui a une vision normale, ou qui porte des verres correcteurs qui rétablissent une vision normale, devrait pouvoir lire les renseignements sans effort. Il faut tenir compte de la couleur, du contraste, de la position et de l'espacement des renseignements pour se conformer aux présentes exigences. On recommande une taille de police minimale de 10 points pour le texte et de 9 points pour les tableaux pour toute notice d'accompagnement de produits contre la toux et le rhume, conformément à l'article 2.2 de la *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit* de la Santé Canada. On recommande que les étiquettes des produits contre la toux et le rhume aient une taille de police minimale de 9 points.

8 SPÉCIFICATIONS

La présente norme d'étiquetage comporte les exigences propres à cette classe de médicaments.

Les produits doivent être conformes aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son *Règlement*. Veuillez aussi prendre note que tous les produits sont assujettis à la Partie C, titre 2, du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Les spécifications relatives à tout ingrédient (médicinal ou non) et à tout produit fini doivent respecter ou dépasser les normes décrites dans les publications mentionnées à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* ou des normes équivalentes. S'il n'existe pas de monographies de l'annexe B pour la forme pharmaceutique, les spécifications doivent être semblables à celles d'une forme dosifiée officinale comparable. En absence d'une norme de l'annexe B pour toute forme dosifiée, des essais adéquats doivent être effectués afin d'établir l'identité, l'activité, la pureté et la qualité du produit.

Les spécifications relatives au produit fini devraient prévoir des essais d'identification et un dosage des ingrédients médicinaux, assorti de limites convenables. Les spécifications de toutes les formes dosifiées devraient prévoir la description de la forme posologique, y compris les propriétés organoleptiques et des essais physico-chimiques (ex. le pH, la densité et la viscosité),

convenant à la forme posologique. Si l'on ajoute des agents antimicrobiens, un essai quantitatif avec limites adéquates devrait être prévu. On recommande d'établir l'efficacité des agents antimicrobiens afin de garantir que le produit peut résister à la contamination microbienne.

Tout changement apporté au procédé de fabrication ayant un effet sur l'innocuité et l'efficacité des ingrédients, comme l'usage de nouvelles technologies (ex. la nanotechnologie), requiert des données à l'appui qui seront examinées hors du cadre de la norme d'étiquetage.

9 INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

Il faut limiter les ingrédients non médicinaux aux substances qui sont nécessaires à la formulation de la forme dosifiée. Leur concentration ne doit pas dépasser le minimum requis pour offrir l'effet escompté. La quantité employée doit être inoffensive, leur présence ne doit pas avoir d'incidence sur l'efficacité ou la sécurité thérapeutique des ingrédients médicinaux et ils ne doivent pas interférer avec le dosage et les essais des ingrédients médicinaux et des agents antimicrobiens, s'ils sont présents. Les promoteurs doivent être au fait que les ingrédients d'origine botanique ajoutés comme ingrédients non médicinaux doivent être conformes à la politique de la Santé Canada intitulée [*Plantes utilisées comme ingrédients non-médicinaux dans les médicaments en vente libre pour usage humain*] (1995).

10 REMARQUES SPÉCIALES

Nous demandons aux promoteurs de bien noter les combinaisons de produits contre la toux et le rhume mentionnées ci-dessous, pour lesquelles des données additionnelles pourraient être exigées à l'appui de l'utilisation souhaitée d'un tel produit. Santé Canada pourrait aussi recommander qu'une demande hors norme soit déposée. Le cas échéant, un examen hors de la présente norme d'étiquetage serait approprié (voir ci-dessous). Veuillez noter que si les termes de la section C.08.001 des *Règlements des aliments et drogues* s'appliquent, une présentation de drogue nouvelle sera requise.

- Les combinaisons de produits contre la toux et le rhume qui contiennent un analgésique. Les promoteurs devraient consulter la *Norme d'étiquetage pour les Analgésiques* dans les médicaments en vente libre, puisqu'elle procure des renseignements pertinents concernant l'utilisation d'analgésiques qui pourraient s'appliquer à ces combinaisons.
- Les combinaisons qui contiennent de la codéine, du phosphate de codéine et du sulfate de codéine. Il ne faut pas administrer de codéine aux enfants, sauf si un professionnel de la santé le conseille. Il faut consulter la section 36 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* pour connaître les conditions d'acceptabilité de la codéine dans les médicaments

en vente libre. Si un promoteur dispose de données à l'appui suffisantes quant à l'utilisation appropriée d'un tel produit proposé, il peut soumettre une demande de DIN hors de la présente norme.

- Les combinaisons qui contiennent un ingrédient actif réglementé comme un produit de santé naturel autre que la pseudoéphédrine (ex. vitamines, échinacée, menthol, camphre, caféine, eucalyptus). Si un promoteur dispose de données à l'appui suffisantes quant à l'utilisation appropriée d'un tel produit proposé, il peut présenter une demande de DIN (ou NPN) hors de la présente norme.
- Les combinaisons impliquant des formes pharmaceutiques identifiées comme inacceptables pour soumission aux termes de cette Norme d'étiquetage selon la section 3 (forme à libération modifiée, produits qui nécessitent une évaluation d'ingrédients d'origine animale, et nouvelles formes pharmaceutiques). Si un applicant possède des données suffisantes à l'appui d'une utilisation adéquate d'un tel produit, une demande hors Norme peut être déposée.
- Dans des conditions d'entreposage normales, il peut se produire des interactions chimiques entre la phényléphrine et le maléate (Marin, et coll. 2005; Wong, et coll. 2006) et occasionner une impureté dont l'identité a été élucidée (Wong, et coll. 2006). Pour les produits combinés qui contiennent de la phényléphrine et du maléate de bromphéniramine, de la chlorphéniramine, de la dexbromphéniramine ou de la phéniramine, les promoteurs doivent ajouter un ou plusieurs essais supplémentaires à leurs spécifications afin de détecter cette impureté et fournir un résumé d'un plan de gestion des risques pour tout lot de médicament éventuellement désigné comme dépassant les seuils limites de cette impureté. Les promoteurs doivent se référer aux limites recommandées pour les impuretés mentionnées dans l'ébauche de ligne directrice à l'intention de l'industrie intitulée *Impuretés dans les substances et produits médicamenteux existants* (en date du 6 septembre 2005).

11 RÉFÉRENCES

1. Premier rapport du Comité consultatif d'experts sur les médicaments en vente libre contre la toux et le rhume. Santé et Bien-être social Canada, août 1988.
2. Deuxième rapport du Comité consultatif d'experts sur les médicaments en vente libre contre la toux et le rhume. Santé et Bien-être social Canada, avril 1989.
3. Troisième rapport du Comité consultatif d'experts sur les médicaments en vente libre contre la toux et le rhume. Santé et Bien-être social Canada, septembre 1989.

4. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Impuretés dans les substances et produits médicamenteux existants*. Santé Canada, septembre 2005.
5. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit*. Santé Canada, octobre 2004.
6. [Plantes utilisées comme ingrédients non-médicinaux dans les médicaments en vente libre pour usage humain]. Santé Canada, septembre 1995.
7. MARÌN A., A.ESPADA, P. VIDAL, C. A. BARBAS. « A major degradation product identified in several pharmaceutical formulations against the common cold », dans *Analytical Chemistry* 2005: 77(2), p. 471 à 477.
8. Groupe consultatif scientifique sur les médicaments en vente libre contre la toux et le rhume (GSC-MVLTR). Santé Canada, mars 2008.
9. J. WONG, L. WISEMAN, S. AL-MAMOON, T. COOPER, L-K ZHANG, T-M CHAN. A major degradation product identified in several pharmaceutical formulations against the common cold. dans *Analytical Chemistry* 2006; 78(22): p. 7891-7895.