



Questions de politique
De la Direction de la médicaments

Le 13 février 1992
920213.EXT

PROLONGATION DES DATES LIMITES D'UTILISATION

Politique

La politique ci-après définit les conditions permettant à un fabricant de prolonger la date limite d'utilisation d'un nouveau médicament au-delà de la période approuvée dans la présentation de drogue nouvelle. La politique ne s'applique qu'aux drogues nouvelles assujetties au Titre 8 du Règlement sur les aliments et drogues.

Tout en respectant les exigences suivantes, les fabricants de médicaments peuvent prolonger la durée de conservation attribuée à leurs produits en avisant la Direction générale de la protection de la santé.

Il faut respecter les conditions suivantes:

- . La date limite d'utilisation approuvée est de deux ans ou plus.
- . On ne modifie ni l'emballage qui est en contact direct avec le médicament, ni les conditions de stockage.
- . On fonde la prolongation de la date limite d'utilisation sur les données relatives à la stabilité établies à partir d'au moins trois lots de production régulière (les données sur le lot pilote ne sont pas acceptables), cette prolongation ne devant pas excéder la période pour laquelle on dispose de données conformes au protocole concernant les études de stabilité.
- . Ce protocole figure dans la présentation pour laquelle un avis de conformité a été délivré.

S'il y a lieu, la Direction des opérations régionales veillera au respect de la présente politique en effectuant des vérifications.

La présente politique ne s'applique pas aux solutions et aux suspensions injectables une fois qu'elles ont été reconstituées et diluées par l'utilisateur.

Pour tout produit ayant fait l'objet d'un avis de conformité avant l'entrée en vigueur de la présente politique et tout autre médicament, le fabricant doit s'assurer que les protocoles concernant les études de stabilité permettent de prolonger les dates limites d'utilisation.

Directives touchant la politique

Les notes qui suivent visent à assurer que la mise en oeuvre de la politique de prolongation des dates limites d'utilisation soit la même partout.

Les évaluateurs doivent s'assurer que toutes les épreuves appropriées à la forme posologique étudiée ont été faites avant que la date limite d'utilisation ait été attribuée au produit, car ces épreuves serviront de base au protocole relatif aux études de stabilité sur lequel le fabricant appuiera toute notification en vue d'une prolongation de la date limite d'utilisation d'un produit.

Les épreuves et les méthodes utilisées par le fabricant doivent être celles dont il est fait état dans les spécifications du produit fini (à la date de péremption), ainsi que toutes les épreuves additionnelles que l'évaluateur juge nécessaires pour déterminer la qualité générale de la forme posologique concernée tout au long de la période d'entreposage. La détermination des produits de dégradation en fonction de limites établies doit normalement faire partie de ces spécifications. Démontrer l'homogénéité de la crème contenue dans un tube (c'est-à-dire, analyser la crème contenue à la partie supérieure, au milieu et à la partie inférieure de tube, afin de s'assurer qu'elle ne se sépare pas) est un exemple de test additionnel qui peut être exigé dans le cadre d'une étude de la stabilité, mais qui ne fait pas partie des spécifications accompagnant le produit fini.

Une liste de tests physiques, qu'il peut être utile d'inclure dans les études de la stabilité pour diverses formes posologiques, est donnée ci-dessous.

Tel qu'indiqué dans la politique, un fabricant peut prolonger la date limite d'utilisation d'un produit lorsqu'on a attribué à ce dernier une durée de conservation d'au moins deux ans à une certaine température ($X^{\circ}\text{C}$), lorsque stocké dans un emballage particulier. Cette première date limite d'utilisation peut, comme maintenant, être fondée sur les données relatives à la stabilité établies lors des études faites sur les lots pilotes. Il est à remarquer que la politique de prolongation de la date limite d'utilisation a été conçue en vue d'harmoniser cette politique avec celle d'autres pays (voir, par exemple, les directives révisées de la CE, du Japon et des États-Unis en ce qui concerne les tests de stabilité des substances actives et des produits pharmaceutiques finis - Octobre 1991), où il semble que les dates limites d'utilisation seront établies en fonction des données établies lors des études faites sur des lots de production. Cela veut dire que le fabricant ne peut se prévaloir de la politique que lorsqu'il dispose de données de stabilité acceptables portant sur trois lots de production dans leur emballage de mise en marché, conservés à $X^{\circ}\text{C}$ pendant toute la période de stockage proposée (c'est-à-dire, que le projet du fabricant de prolonger la date limite d'utilisation de 2 ans, à $X^{\circ}\text{C}$, à 3 ans, à $X^{\circ}\text{C}$, doit reposer sur 3

années de données portant sur des lots de production. Lorsque $X^\circ = 15^\circ - 30^\circ\text{C}$, les études des lots de production pour toute la période devraient être effectuées à 25°C). Cela veut aussi dire que le fabricant ne devrait pas aviser la DGPS de son intention de prolonger une date limite d'utilisation lorsque l'avis fondé sur des études de stabilité accélérées, même si ces dernières ont été effectuées sur des lots de production.

À l'heure actuelle, un changement dans le conditionnement d'un produit (par exemple, de l'emballage en papillotes d'aluminium Al aux blisters en CPV) exige que le fabricant présente une S/PDN (Remarque: dans les nouveaux règlements, il s'agira d'une intention de changement). Pour un produit donné, une durée de conservation de 2 ans, entre 15°C et 30°C , dans un emballage en papillotes d'aluminium Al ne peut être ni prolongée pour ce même produit, ni lui être transférée, lorsque celui-ci est conservé dans un autre type d'emballage (blisters de CPV, par exemple), même si des études poussées ont été effectuées sur des lots de production conditionnés dans l'aluminium Al. Dans cet exemple, la prolongation de la durée de conservation ne serait admissible que si le produit était dans l'emballage d'aluminium Al et non dans des blisters de CPV.

Si les données relatives à la stabilité d'un produit, présentées par le fabricant dans le cadre d'une PDN, contiennent, par exemple, des résultats d'épreuves qui montrent une nette tendance à la baisse (par exemple, après un entreposage de 12 à 18 mois, les résultats des essais se rapprochent de la limite inférieure ou les produits de dégradation sont proches de la limite fixée), l'évaluateur pourra, après consultation avec son supérieur, informer le fabricant que la nouvelle politique relative à la prolongation des dates limites d'utilisation ne s'applique pas dans ce cas. Il faut, dans ces cas, que l'évaluateur ait des motifs valables de douter de la stabilité du produit et le fabricant doit être pleinement informé de ces doutes.

Lorsque l'évaluateur constate une situation exceptionnelle, qui n'est pas traitée dans la nouvelle politique ou dans les directives, il doit consulter son supérieur afin que l'approche adoptée soit constante. Des modifications ou des mises à jour de la politique et des directives seront faites au besoin.

Épreuves physiques additionnelles qui peuvent être exigées dans le cadre d'un protocoles de détermination de la stabilité d'un produit

Comprimés et capsules - Les profils relatifs à la vitesse de dissolution, ou de désintégration si la dissolution ne s'applique pas, l'apparence, l'odeur, la fermeté, la fragilité, le degré d'humidité, la friabilité (capsules de gélatine dures).

Préparations sous forme liquide et injections - Apparence, couleur, odeur, pH, transparence (solutions) et absence de contamination par des particules visibles, spectre de dimension des particules contaminantes (dans les grands volumes de solution parentérale), répartition des particules selon la grosseur (suspensions), répartition des micelles (solutions micellaires), resuspendibilité (solutions), viscosité, degré d'humidité (poudres pour reconstitution), séparation des phases (émulsions), efficacité des produits de conservation/teneur en produits de conservation et stérilité.

Onguents et crèmes - Apparence, odeur, viscosité, spectre de la capacité de ramollissement, perte d'eau, homogénéité physique et chimique, répartition selon la grosseur des particules, formation de particules, pH.

Substances lyophilisées (y compris les substances pour reconstitution) - Apparence de la substance lyophilisée et de la substance reconstituée, pH, teneur en eau, vitesse de solution.

Aérosols - Tests de vérification des fuites, contamination par des particules, fonctionnement de la valve et apparence, perte de poids. Pour les aérosols doseurs, l'uniformité des doses et le nombre de doses par contenant peuvent être importants. Certains aérosols doseurs, de même que certains aérosols à pompe, ont aussi besoin, en prenant de l'âge, que soit mesurée la répartition des particules aérodynamiques dans la masse médicamenteuse.

Suppositoires et pessaires - Apparence, température de ramollissement (produits moulés), vitesse de dissolution (produits comprimés).

Timbres transdermiques - Apparence, vitesse de libération in vitro, force requise pour décoller le revêtement de protection.

E. Somers