

Cours 13 Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice d'information, l'étiquetage des boîtes de médicaments

Tous les médicaments ont besoin d'une AMM pour être commercialisé sous forme d'une spécialité pharmaceutique. Elle est associée à 4 annexes, dont la 1, qui est le RCP.

Le RCP est le document principal, de référence, juridiquement opposable, proposé par le demandeur d'AMM, revu, corrigé et validé par l'EMA ou l'ANSM et mis à jour en permanence. Il y a des renvois (cross references) entre rubriques, pour la gestion des risques, les précautions d'emploi, les modalités de préparation des médicaments injectables et la prévention des effets indésirables.

Structure du RCP : 12 rubriques	1-3 : dénomination, composition, forme pharmaceutique 4 : Données cliniques 5 : Propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et données pré-cliniques 6 : Données pharmaceutiques (liste des excipients, incompatibilités, durée de conservation, emballage, risque environnemental) 7-10 : Données administratives : Titulaire d'AMM, date d'AMM 11-12 : Rubriques spécifique au circuit des médicaments radio-pharmaceutiques (stockage, administration, élimination)
---------------------------------	---

<b>Rubriques 1 à 3</b>	<p><b>1 : Dénomination</b>, dosage, forme pharmaceutique  <b>Dénomination</b> : nom « commercial » de la Dénomination commune internationale de la substance active (DCI) + 1 dosage + 1 forme pharmaceutique  <b>Dosage</b> : Un seul dosage par spécialité et par AMM. Exprimé en g ou mg ou en unités de volume ou en unités internationales d'activité biologique pour les produits biologiques  <b>Forme Pharmaceutique (compléments en rubrique 3)</b> :  Termes standard de la pharmacopée : comprimé, gélule, patch, sirop, suppositoire  Forme galénique : libération immédiate ou libération modifiée : Libération prolongée (LP), gastro-protégée implication pour le broyage des comprimés et l'ouverture de gélules = non recommandés en cas de galénique à libération modifiée</p> <p><b>2 : Composition, informations sur la substance active et les excipients</b>  <b>Substance Active</b> :  Dénomination Commune Internationale d'une substance active, attribuée par l'OMS et nom de la formule chimique  La quantité de substance active est exprimée par unité de dosage ou volume. Pour les sels ou substances hydratées, c'est la quantité de substance active qui est fournie : ex = 60 mg de torémifène (sous forme de citrate)  <b>Excipients</b> :  Excipients à effets notoire (liste complète des excipients fournie en rubrique 6.1 du RCP). La liste des 45 excipients à effets notoires est accessible sur le site de l'ANSM. A chaque « excipient à effet notoire » est associé un risque spécifique.  <b>Informations complémentaires concernant les produits d'origine biologiques et les médicaments administrés par injection</b> :  Substance active pour les médicaments d'origine biologique : vaccins, MDS, médicaments issus des biotechnologies. L'origine de la substance active doit être présentée ainsi que son mode de production. Les doses sont exprimées en unités d'activité biologique (ou unités internationales)  <b>Médicaments administrés par injection</b> : L'information sur le diluant à utiliser est fournie à la rubrique 4.4</p> <p><b>3 : Formes pharmaceutique et galénique</b>  Termes standard de la pharmacopée : comprimés, gélules, patch etc...  Caractère sécable d'un comprimé  Caractéristiques d'apparence des solutions avant et après reconstitution (poudres pour solvants) avec compléments d'informations en rubrique 4.2 et 6.6</p>
------------------------	---

<b>Rubrique</b> <b>4</b>	<p><b>4.1 : Indications thérapeutiques</b>  <b>Quatre groupes</b> : Amélioration des symptômes d'une maladie, traitement curatif, traitement préventif, indication à visée diagnostique  Concernent certaines formes cliniques et degrés de sévérité de la pathologie concernant l'indication. Limites d'âge, informations et conditions additionnelles.  <b>restrictions d'indication</b> :  Restrictions d'indications si données insuffisantes fournies par les essais cliniques pour établir un rapport bénéfice / risque favorable ou une posologie dans un sous-groupe de patients d'une pathologie donnée (enfant, IRS)</p> <p><b>4.2 : Posologie et mode d'administration</b>  <b>Conditions de prescriptions du médicament si restrictions ou mesures particulières à respecter</b>  Peuvent concerner : certaines catégories de médecins, le milieu hospitalier ou non, certaines précautions ou dispositions à prendre pour raisons de sécurité comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose à administrer pour chaque indication et chaque modalité d'administration</li> <li>- Fréquence des administrations</li> <li>- Durée du traitement</li> <li>- Modalités d'arrêt (décroissance des doses si nécessaire)</li> <li>- Dose maximale à ne pas dépasser</li> <li>- Nécessité d'une titration, d'une dose de charge</li> <li>- Mesures à prendre en cas d'oubli d'une prise</li> <li>- Prise du médicament avec ou à distance des repas</li> <li>- Modalités d'ajustement de posologie en fonction des symptômes cliniques, des tests biologiques, du dosage plasmatique du médicament</li> </ul> <p><b>4.3 : Contre-indications</b>  Elles peuvent concerner :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une maladie (ex : myasthénie avec les médicaments anti-cholinergiques)</li> <li>- Un facteur démographique : âge (enfants), sexe</li> <li>- Une prédisposition : métabolique, génétique (déficit en G6PD), immunologique (allergie)</li> <li>- Une situation : femme enceinte</li> <li>- Une interaction</li> <li>- Issues des observations recueillies au cours des essais cliniques mais aussi des critères de non-inclusion dans les essais cliniques</li> <li>- L'absence de données ne signifie pas forcément contre-indication (mention en rubrique 4.4)</li> </ul> <p><b>4.4 : Mises en garde et Précautions d'emploi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respect de certaines conditions à remplir pour recevoir le médicament</li> <li>- Modalités de surveillance</li> <li>- Effets indésirables à redouter et à anticiper particulièrement par des mesures appropriées</li> <li>- Mesures à prendre en cas de survenue de certains effets indésirables</li> <li>- Risques en début de traitement et à l'arrêt</li> <li>- Modifications attendues du profil de risque chez certains patients</li> <li>- Risques liés aux agents transmissibles et mesures de traçabilité à assurer (numéros de lots)</li> <li>- Risques associés aux excipients</li> <li>- Risque associé à l'utilisation de voies d'administrations inappropriées</li> <li>- Les potentielles interférences avec les tests biologiques (sérologies)</li> <li>- Contraception,</li> <li>- Associations médicamenteuses non recommandées</li> <li>- Précautions particulières chez l'enfant</li> </ul>
-----------------------------	---

	<p><b>4.5 Interactions médicamenteuses :</b>  <b>4 niveaux de contrainte</b>  <b>Contre-indication :</b> Ne doit pas être transgressée  <b>Association déconseillée :</b> le plus souvent à éviter, sauf après examen du rapport bénéfique / risque et impose une surveillance étroite du patient  <b>Précautions d'emploi :</b> nécessite des mesures pour prévenir l'interaction (adaptation posologique) et un renforcement de la surveillance  <b>À prendre en compte :</b> ne nécessite généralement pas d'ajustement posologique mais concerne surtout l'addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. C'est au médecin de juger de l'opportunité de l'association.</p> <p><b>4.6 : Fertilité, grossesse, allaitement</b>  Informations concernant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La contraception : Nécessité ou non d'une contraception pour la prise de nombreux médicaments potentiellement tératogènes ou foeto-toxiques  Interactions avec les contraceptifs (risque de perte d'efficacité)</li> <li>- La grossesse : Contre-indication si fort effet tératogène expérimental et/ou effet tératogène ou foetotoxique observé chez l'homme. Seule une contre-indication peut justifier une interruption thérapeutique d'une grossesse</li> <li>- L'allaitement : se fait à partir des données disponibles de pharmacocinétique sur le passage ou non dans le lait maternel de la substance active considérée ou de ses métabolites ainsi que des effets potentiels sur le nouveau-né</li> <li>- La fertilité</li> </ul> <p><b>4.7 : Effets sur la conduite automobile et l'utilisation de machines</b>  Avertissement (pictogramme sur les boites de médicament) et mesures de précautions à prendre si impact minime, modéré ou fort  Risque accru de réduction de la vigilance et donc d'accidents</p> <p><b>4.8 : Effets indésirables</b>  Rapportés par les essais cliniques lors du développement, les études pharmaco-épidémiologiques après mise sur le marché, les notifications spontanées par les médecins ou les patients  Rapportés par système et classés par fréquence de survenue estimée. Si un effet indésirable rapporté par notification spontanée n'a pas été observé au cours des études cliniques ayant inclus X patients, l'intervalle de confiance de l'estimation de son incidence ne peut être supérieur à 1/(X/3)</p> <p><b>4.9 : Surdosage</b>  Signes et Symptômes d'un surdosage, des risques et séquelles potentiels  Description des mesures à prendre pour traiter un surdosage  Mentions particulières concernant certaines populations à risque (enfants, vieux) et risque chez l'enfant après surdosage avec une seule dose</p>
--	--

<p><b>Rubrique</b>  <b>5</b></p>	<p><b>5.1 : Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Classe pharmacologique et classe ATC</li> <li>- Mécanisme d'action</li> <li>- Propriétés pharmacologiques (en rapport avec l'indication thérapeutique)</li> <li>- Efficacité clinique et données de sécurité</li> <li>- Principaux résultats des études « pivots »</li> <li>- Amplitude des effets en valeurs absolues (et non en valeurs relatives)</li> <li>- Impact de certains profils pharmacogénétiques</li> </ul> <p><b>5.2 : Propriétés pharmacocinétiques</b>  Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination</p> <p><b>5.3 : Données pré-cliniques de sécurité</b>  Informations pré-cliniques importantes à connaître pour le prescripteur en ce qui concerne la sécurité du produit (et non déjà mentionnées dans les autres rubriques du RCP)</p>
--------------------------------------	---

<b>Rubrique 6 : Données pharmaceutiques</b>	<p><b>6.1</b> liste complète des excipients</p> <p><b>6.2</b> Incompatibilités</p> <p><b>6.3</b> Durée de conservation : notamment après dilution ou reconstitution ou après ouverture du conditionnement (importance notamment pour les préparations de chimiothérapie)</p> <p><b>6.4</b> : Conditions et précautions pour le stockage du médicament (conditions de luminosité, d'humidité)</p> <p><b>6.5</b> : Emballage : nature du conditionnement primaire, information sur les différents composants du médicament</p> <p><b>6.6</b> : Précautions particulières pour la manipulation et l'élimination du produit (risque environnemental) Mesures à prendre pour le maniement du produit et l'élimination des résidus (cytotoxiques, hormones) avec cross références en 4.2 et 4.4</p>
---	---

**7-10: Données administratives** : Titulaire d'AMM (adresse, tel, e-mail), Numéro d'AMM, date d'AMM et de son renouvellement, dernière date de révision du texte du RCP

**11-12:** Rubriques spécifiques au circuit des médicaments radio-pharmaceutiques (dosimétrie, instructions pour la préparation, le stockage, l'administration, l'élimination)

<b>Notice d'informations aux patients (III B)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enoncé de ce qu'est le médicament et de son utilisation</li> <li>- Informations à connaître avant son utilisation : contre-indications, précautions chez l'enfant, interactions avec d'autres médicaments, grossesse, allaitement, fécondité</li> <li>- Comment utiliser le médicament</li> <li>- Effets indésirables éventuels</li> <li>- Comment conserver le médicament</li> <li>- Contenu</li> <li>- Titulaire d'AMM, numéro de tel, fabricant</li> </ul>
---	--

<b>Etiquetage des médicaments (III A)</b>	<p><b>Emballage extérieur :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dénomination du médicament</li> <li>2. Composition en substance(s) active(s)</li> <li>3. Liste des excipients</li> <li>4. Forme pharmaceutique</li> <li>5. Mode et voies d'administration</li> <li>6. Mise en garde spéciale indiquant que le médicament doit être conservé hors de vue et de portée des enfants</li> <li>7. Autres mises en garde si nécessaire</li> <li>8. Date de péremption</li> <li>9. Précautions particulières de conservation</li> <li>10. Précautions particulières pour l'élimination du médicament</li> <li>11. Nom du titulaire de l'AMM</li> <li>12. Numéro d'AMM</li> <li>13. Numéro de lot</li> <li>14. Conditions de prescriptions et délivrance</li> <li>15. Indications d'utilisation</li> <li>16. Informations en braille</li> </ol> <p><b>Conditionnement primaire :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dénomination du médicament</li> <li>2. Nom du titulaire de l'AMM</li> <li>3. Date de péremption</li> <li>4. Numéro de lot</li> </ol> <p>+ Autres mentions si appropriées</p>
---	---