

Annexes de l'AMM
Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
La Notice d'information
l'Etiquetage des boites de médicaments

Pr Philippe Lechat

Pharmacologie, Hôpital St Louis
Département de la Recherche clinique et du
Développement
Université Paris VII

Définition d'un libellé d'AMM d'une spécialité pharmaceutique

Rédaction des Annexes de l'AMM

Annexe I – Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Annexe IIA – Fabricant responsable de la libération des lots de médicaments fabriqués

Annexe IIB - Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation (par exemple médicament soumis à prescription médicale)

Annexe IIC – Autres conditions et obligations de l'AMM

- Système de pharmacovigilance
- Plan de gestion des risques (études post-AMM de sécurité et d'efficacité en situation réelle d'utilisation du médicament par comparaison aux traitement de référence : relative effectiveness studies)
- Conditions ou restrictions relatives à l'utilisation sûre et efficace du médicament (guide d'utilisation pour les patients, carte patient etc...)
- Annexe IIIA - Etiquetage
- Annexe IIIB – Notice d'information pour les patients (+compléments d'informations pour les professionnels de santé notamment pour les reconstitutions de produits à administrer par voie parentérale)
- Annexe IV : Conclusions scientifiques et raisons de recommandations de modification des termes de l'AMM (avis du PRAC)

Statut du RCP

- Annexe I de l'AMM (document principal)
- Proposé par le demandeur d'AMM, revu, corrigé et validé par les autorités de régulation : ANSM pour les AMM nationales, EMA pour les AMM européennes centralisées (accessible gratuitement sur le site du ministère, de l'ANSM et EMA)
- Document de référence pour la constitution des bases de données (VIDAL, Thériaque etc...) mais document restructuré par rapport au RCP officiel (regroupement des dosages et des informations pharmaceutiques)
- Document juridiquement opposable
- Mise à jour en permanence par les agences en fonction des modifications de l'AMM (Extensions d'indications, variations, informations complémentaires de sécurité)
- « Renvois » (Cross références) entre rubriques, notamment pour la gestion des risques, les précautions d'emploi, les modalités de préparation des médicaments injectables et la prévention des effets indésirables

Structure du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) = d'une spécialité pharmaceutique = 12 rubriques

- 1 à 3 : Dénomination, Composition, Forme pharmaceutique
- 4 : Données cliniques
 - 4.1 : Indications
 - 4.2 : Posologie et modalités d'administration
 - 4.3 : Contre-indications
 - 4.4 : Mises en garde et Précautions d'emploi
 - 4.5 : Interactions médicamenteuses et autres interactions
 - 4.6 : Impact sur la fertilité, la grossesse, l'allaitement
 - 4.7 : Impact sur la conduite automobile et l'utilisation des machines
 - 4.8 : Effets indésirables
- 5 -Propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, données pre-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)

Rubrique 1 du RCP : Dénomination, dosage, forme pharmaceutique

Dénomination = Nom du médicament
= nom « commercial » de la Dénomination commune internationale de la substance active (DCI) + 1 dosage + 1 forme pharmaceutique

Nom du médicament
PRADAXA 110 mg, gélule
PRADAXA 150 mg, gélule
PRADAXA 75 mg, gélule

Nom du médicament
COAPROVEL 150 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
COAPROVEL 300 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
COAPROVEL 300 mg/25 mg, comprimé pelliculé

AUGMENTIN 100 mg/12,50 mg par ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable en flacon (Rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

AUGMENTIN 100 mg/12,50 mg par ml NOURRISSONS, poudre pour suspension buvable (Rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

- = 1 spécialité pharmaceutique
- = 1 médicament commercialisé sous un « nom du médicament »
- = proposé par le titulaire de l'AMM (firme pharmaceutique)

Rubrique 1 : Dénomination, Dosage, Forme pharmaceutique

- **Dosage** : 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
- **Forme Pharmaceutique (compléments en rubrique 3)** :
Termes standard de la pharmacopée : comprimé, gélule, patch, sirop, suppositoire etc...

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

Rubrique 2 : Composition

Informations sur la substance active et les excipients

- **Dénominations de la (ou les) substance(s) active(s) :**
- 1/ Dénomination Commune Internationale d'une substance active = DCI attribuée par l'OMS sur demande et proposition de la firme pharmaceutique = INN (International Non-Proprietary Name)
- 2/ Nom de la formule chimique
= *nomenclature de l'IUPAC : International Union of Pure and applied Chemistry nomenclature*
 - Ex : Nom du médicament = Afinitor 10 mg comprimé
DCI = Everolimus = substance active
Formule chimique de l'évérolimus = dihydroxy-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]propan-2-yl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.0 hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentone

Rubrique 2 : Composition qualitative et quantitative = Informations sur la substance active et les excipients, sur les adjuvants pour les vaccins

Substance active :

- Quantité de substance active = exprimée par unité de dosage ou de 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)
- Notion importante pour la substitution par un générique effectuée par le pharmacien (délivrance de la même dose de substance active possiblement présentée avec des sels différents)

Excipients :

- Excipients à effets notoires (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.
Ex : lactose chez les patients atteints de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou de déficit en lactase
- Le risque dépend de la voie d'administration et peut comporter un seuil ou non en fonction de la dose (cas de l'éthanol : seuil à 100 mg/ dose)
Il doit être mentionné en rubrique 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) et en 4.8 Effets indésirables

EXCIPIENT 3 : ASPARTAM (E951)

Informations 2003

Voie

Orale

Seuil

Zéro

Information Notice

Contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

Commentaires :

Non renseignés

Informations 1999

RCP

Contre-indications :

en cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

NOTICE

Dans quel cas ne pas utiliser ce médicament :

en cas de phénylcétonurie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.

Liste des excipients ayant un effet notoire :

Aspartam (source de phénylalanine) (E 951)

Recommandations 2008

RCP

4.3. Contre-indications

En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

NOTICE

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER> xxx ?

« *Contre-indications* »

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais XXX :

En cas de phénylcétonurie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.

Rubrique 3 : Forme pharmaceutique (+ forme galénique)

- 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
- Galénique : libération immédiate ou modifiée

Spécialité : Clamoxyl 500 mg gélule

Rubriques 1,2 et 3 du RCP

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ↴

CLAMOXYL 500 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE ↴

Amoxicilline 500 mg

Sous forme d'amoxicilline trihydratée

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ↴

Gélule.

Remarque sur la Rubrique 2 : Composition qualitative et quantitative = Informations complémentaires concernant les produits d'origine biologiques et les médicaments administrés par injection

- **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)

- **Médicaments administrés par injection** : L'information sur le diluant à utiliser est fournie à la rubrique 4.4

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gardasil, suspension injectable.

Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbé).

Rubriques 1,2 et 3 Pour le Gardasil

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient environ :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 6 ^{2,3}	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 11 ^{2,3}	40 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 16 ^{2,3}	40 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 18 ^{2,3}	20 microgrammes

¹ Papillomavirus Humain = HPV.

² Protéine L1 sous la forme de pseudo particules virales produite sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (souche 1895)) par la technique de l'ADN recombinant.

³ adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al: 225 microgrammes) comme adjuvant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Avant agitation, Gardasil peut apparaître comme un liquide clair avec un précipité blanc. Après une agitation minutieuse, le liquide est blanc, trouble.

Rubriques 1,2 et 3 pour Avastin

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Avastin 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bevacizumab*.

Chaque flacon 4 ml contient 100 mg de bevacizumab, ce qui correspond à 1,4 mg/ml après la dilution recommandée.

Chaque flacon 16 ml contient 400 mg de bevacizumab, ce qui correspond à 16,5 mg/ml après la dilution recommandée.

*Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de Hamster Chinois.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à brun pâle.

Rubriques 4 : Données cliniques

- 4.1 = Indications thérapeutiques
- 4.2 = posologies et modes d'administration
- 4.3 = Contre-indications
- 4.4 = Précautions d'emploi
- 4.5 = Interactions médicamenteuses et autres interactions
- 4.6 = fertilité, grossesse, allaitement
- 4.7 = Conduite automobile et maniement de machines
- 4.8 = Effets indésirables
- 4.9 = Surdosage

Rubrique 4.1 : Indications thérapeutiques

- Découlent des données et résultats des essais cliniques réalisés au cours du développement
- Quatre groupes :
 - **Amélioration des symptômes d'une maladie**
 - **Traitement curatif**
 - **Traitement préventif**
 - **Indication à visée diagnostique**
- Elles concernent certaines formes cliniques et certains degrés de sévérité de la pathologie concernant l'indication
- Limites d'âge
- Informations et Conditions additionnelles
- *Une prescription hors de ces indications est de facto une prescription » Hors AMM »*

Libellé d'indication en 4.1 du RCP

Illustration avec rituximab (Mabthera)

4.1 Indications thérapeutiques

MabThera est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes :

Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

MabThera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

MabThera en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Autres exemples de libellés d'AMM (rubrique 4,1 du RCP)

- **Jasmine** (contraceptif oral contenant drospérinone + ethinylestradiol)

4.1 Indication = contraception orale

- **Rasilez-HCTZ** (aliskiren = anti-rénine + l'hydrochlorothiazide = diurétique)

4.1 Indication = Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes.

Rasilez HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Rasilez HCT est indiqué en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.

RCP Rubrique 4.1 : Indications thérapeutiques

Limites entre restrictions d'indication et contre-indication

- Restrictions d'indications si données insuffisantes fournies par les essais cliniques pour établir un rapport bénéfice / risque favorable dans un sous-groupe de patients d'une pathologie donnée
- Idem pour une posologie dans un sous-groupe de patients (en l'absence de données disponibles) : chez l'enfant par exemple
- Une contre-indication (rubrique 4.3) traduit un rapport bénéfice / risque défavorable déduit des données des essais cliniques

RCP Rubrique 4.1 : Indications thérapeutiques

Imprécision (volontaire) parfois du RCP en 4.1 en cas de non inclusion de certains sous-groupes de patients dans les essais cliniques

- Ex : Contraceptifs et jeunes femmes pubères de moins de 18 ans.
- Ex : Vaccins
- « Cervarix est un vaccin pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus humain (HPV) à partir de 9 ans. Voir rubriques 4.4 et 5.1 pour des informations importantes concernant les données soutenant cette indication. Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles » (donc ce libellé ne précise pas de limite supérieure d'âge)
- Pandemrix : Prophylaxie de la grippe due au virus A (H1N1)v. Chez les personnes de moins de 20 ans, pandemrix ne doit être utilisé que si le vaccin grippal trivalent saisonnier annuel recommandé n'est pas disponible et que la vaccination contre la souche A (H1N1)v est jugée nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8). Pandemrix doit être utilisé selon les recommandations officielles.
= limitation conditionnelle chez les moins de 20 ans compte tenu du risque de narcolepsie dans cette tranche d'âge.

RCP Rubrique 4.2 : Posologie et mode d'administration

Préambule = Conditions de prescriptions du médicament si restrictions ou mesures particulières à respecter

- Peuvent concerner
 - Certaines catégories de médecins
 - Le milieu hospitalier ou non
 - Certaines précautions ou dispositions à prendre pour raisons de sécurité
- *Mentions complémentaires dans les conditions réglementaires de prescription et délivrance des médicaments énoncés dans l'annexe II de l'AMM et complétées par chaque agence nationale (= « blue box » sur l'étiquetage des boîtes de médicament)*

AMM : Définit le statut du mode de prescription

= Avec ou sans prescription médicale, prescription médicale restreinte ou non

= Mentionné dans l'Annexe II mais pas dans le RCP

la rubrique 4.2 du RCP précise en cas de prescription restreinte à certains médecins, les catégories de médecins autorisés à prescrire

- **Compléments de restrictions décidés à l'échelon national par l'ANSM**
- **(information fournie par la base publique d'information sur les médicaments) = Conditions de prescriptions et délivrance des médicaments :**
 - Prescription médicale obligatoire : Inscription par l'ANSM sur la liste des substances vénéneuses
 - Listes I et II (renouvellement ou non de l'ordonnance)
 - Prescription médicale spéciale (stupéfiants et psychotropes)
 - Prescription médicale restreinte (à certains spécialistes) (Rubrique 4.2 du RCP)
 - Rétrocession hospitalière par les PUI autorisées (inscription sur une liste de rétrocession par le ministère sur propositions de l'ANSM) : MDS, orphelins, anticancéreux injectables, médicaments du VIH et hépatites B et C (double circuit)
 - Prescription médicale facultative (PMF)
 - En accès libre ou non en pharmacie
 - Classification par l'ANSM en PMF et autorisation en accès libre (médicament de médication officinale)

RCP Rubrique 4.2

Posologie et mode d'administration

Préambule : Illustration pour Ipilimumab (Yervoy*)

- Exemple : Ipilimumab (Yervoy)
- Libellé du 4.1 = Yervoy est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement.
- Restriction en tête de la rubrique 4.2 : Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le traitement du cancer
- Condition de prescription et délivrance (CPD) d'ipilimumab énoncé dans l'annexe II de l'AMM :
« Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voire RCP rubrique 4.2) »

Information fournie sur le site de la base publique des médicaments et sur le site de l'ANSM

RCP Rubrique 4.2 : Posologie et mode d'administration (1)

- Dose à administrer pour chaque indication et chaque modalité d'administration
- Fréquence des administrations
- Durée du traitement
- Modalités d'arrêt (décroissance des doses si nécessaire)
- Dose maximale à ne pas dépasser
- Nécessité d'une titration, d'une dose de charge
- Mesures à prendre en cas d'oubli d'une prise
- Mesures de préventions de certains effets indésirables (cross référence en 4.4)
- Prise du médicament avec ou à distance des repas
- Les interactions nécessitant un ajustement de dose (cross référence en 4.5)
- Modalités d'ajustement de posologie en fonction des symptômes cliniques, des tests biologiques, du dosage plasmatique du médicament

RCP Rubrique 4.2 : Posologie et mode d'administration (2)

- Posologies dans les populations particulières : sujets âgés, insuffisants rénaux et hépatiques, les patients avec génotypes particuliers, patients avec certaines co-morbidités
- Modalités d'administration chez l'enfant en fonction des classes d'âge
- Précautions à prendre lors de la manipulation des produits par le personnel soignant
- Dispositions à prendre pour l'élimination des résidus (cross référence en 6.6) = risque environnemental
- Possibilité d'écrasement des comprimés ou d'ouverture des gélules chez les patients ayant des troubles de déglutition, ou en nutrition par sonde entérale

Rubrique 4.3 : Contre-indications
Concernent les situations ou la sécurité du patient est en jeu
= non négociables
= opposables en cas de contentieux

Elles peuvent concerner :

- Une maladie (ex : myasthénie avec les médicaments anticholinergiques)
- Un facteur démographique : age (enfants), sexe
- Une prédisposition : métabolique, génétique (déficit en G6PD), immunologique (allergie)
- Une situation : femme enceinte
- Une interaction
- Issues des observations recueillies au cours des essais cliniques mais aussi des critères de non-inclusion dans les essais cliniques
- L'absence de données ne signifie pas forcément contre-indication (mention en rubrique 4.4)

Dabigatran (Pradaxa) : Rubrique 4.3 Contre-Indications

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (voir rubrique 4.2)
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastrointestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices oesophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc), sauf en cas de changement de traitement pour Pradaxa ou inversement (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5)
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, le tacrolimus et la dronédarone (voir rubrique 4.5)
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (voir rubrique 5.1)

Rubrique 4.4 : Mises en garde et Précautions d'emploi

= précautions et mesures à prendre pour limiter les risques liés à l'utilisation du médicament (cross références en 4.2 et 4.8)

- Respect de certaines conditions à remplir pour recevoir le médicament
- Modalités de surveillance
- Effets indésirables à redouter et à anticiper particulièrement par des mesures appropriées
- Mesures à prendre en cas de survenue de certains effets indésirables
- Risques en début de traitement et à l'arrêt
- Modifications attendues du profil de risque chez certains patients
- Risques liés aux agents transmissibles et mesures de traçabilité à assurer (numéros de lots)
- Risques associés aux excipients
- Risque associé à l'utilisation de voies d'administrations inappropriées
- Les potentielles interférences avec les tests biologiques (sérologies)
- Contraception,
- Associations médicamenteuses non recommandées
- Précautions particulières chez l'enfant
- Etc...

Bevacizumab (Avastin) : Rubrique 4.4 : Mises en garde et précautions d'emploi

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité du produit administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

Perforations gastro-intestinales (voir rubrique 4.8)

Les patients traités par Avastin peuvent être exposés à un risque accru de perforation gastro-intestinale et de perforation de la vésicule biliaire. Chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique, une réaction inflammatoire intra abdominale peut être un facteur de risque de perforation gastro-intestinale, de ce fait, des précautions seront prises lors du traitement de ces patients. La survenue d'une perforation gastro-intestinale impose l'arrêt définitif du traitement.

Fistule (voir rubrique 4.8)

Les patients traités par Avastin peuvent être exposés à un risque accru de survenue de fistule. Avastin doit être définitivement arrêté chez les patients atteints de fistule trachéo-oesophagienne (TO) ou toute autre fistule de Grade 4 [US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]]. Les données disponibles sont limitées quant à la poursuite de Avastin chez les patients présentant d'autres types de fistule. En cas de fistule interne autre que celles du tractus gastro-intestinal (GI), l'arrêt du traitement par Avastin doit être envisagé.

Interactions médicamenteuses : Rubrique 4.5 du RCP = interactions cliniquement pertinentes concernant la sécurité d'emploi du médicament

Quatre niveaux de contrainte

- **Contre-indication** : Ne doit pas être transgressée
- **Association déconseillée** : le plus souvent à éviter, sauf après examen du rapport bénéfice / risque et impose une surveillance étroite du patient
- **Précautions d'emploi** : nécessite des mesures pour prévenir l'interaction (adaptation posologique) et un renforcement de la surveillance
- **À prendre en compte** : 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.

Interaction cliniquement significative

- Documentation d'une modification de l'effet
- Risque majoré d'effet indésirable (fréquence, sévérité)
- Diminution de l'effet thérapeutique
- Modification du rapport B/R avec pour conséquence
 - Une stratégie thérapeutique différente
 - Une surveillance renforcée du traitement

Interactions pharmacodynamiques

Addition d'effets potentiellement dangereuse

- Amiodarone + beta-bloquant = risque de bradycardie sinusale ou de bloc auriculo-ventriculaire
- Beta-bloquant + ivabradine (idem)
- Association d'anti-hypertenseurs : risque d'hypotension artérielle si trop forte addition d'effets
- Associations d'anticoagulants : HBPM et AVK ou NACO

Impact des interactions pharmacocinétiques

- Potentialisation des effets et de la toxicité en cas d'inhibition du catabolisme des substances actives ou inhibition des systèmes de transport (augmentation de l'exposition par augmentation de l'absorption, inhibition de l'excrétion rénale ou biliaire)
- Réduction d'effets et de la toxicité en cas d'induction des enzymes du catabolisme ou des transporteurs (réduction de l'exposition plasmatique)
- Informations détaillées dans les rubriques 4.5 (interactions) et 5.2 (métabolisme du médicament) du RCP

Rubrique 4.5 pour le Dabigatran (Pradaxa)

Interactions avec des transporteurs

Inhibiteurs de la P-gp

Le dabigatran etexilate est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (tel que l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, le kétoconazole, la dronédarone, la clarithromycine et le ticagrelor) devrait augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran.

Bien que non spécifié, une surveillance clinique étroite (observation des signes de saignement ou d'anémie) est nécessaire lorsque le dabigatran est administré de façon concomitante avec de puissants inhibiteurs de la P-gp. Un test de la coagulation permet d'identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une augmentation de l'exposition au dabigatran (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Les inhibiteurs puissants de la P-gp suivants sont contre-indiqués : le kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, le tacrolimus et la dronédarone (voir rubrique 4.3). La prudence est nécessaire avec les inhibiteurs faibles à modérés de la P-gp tels que l'amiodarone, la quinidine, le vérapamil et le ticagrelor (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Rubrique 4.6 : Fertilité, Grossesse, Allaitement

- Informations concernant
- La contraception : Nécessité ou non d'une contraception
- La grossesse : Contre-indication si fort effet tératogène expérimental et/ou effet tératogène ou foetotoxique observé chez l'homme. La conduite à tenir doit être clairement énoncée.
- L'allaitement
- La fertilité

RCP et Contraception

- Nécessité d'une contraception pour la prise de nombreux médicaments potentiellement tératogènes ou foeto-toxiques (thalidomide, rétinoïdes, nifédipine, valproate de sodium)
 - Possibilité d'un encadrement spécifique imposé par chaque autorité nationale (ex : nécessité de présentation du test de grossesse négatif pour une délivrance de thalidomide par le pharmacien)
- Interactions avec les contraceptifs (risque de perte d'efficacité) : information présentée en rubrique 4.5

RCP et Grossesse

- Passage trans-placentaire des médicaments
- Quels effets indésirables observés (sévérité, fréquence) chez l'embryon, le foetus, le nouveau-né et la femme enceinte ?
- Quelles recommandations concernant le suivi de l'exposition au médicament au cours d'une grossesse ?
- Quelles mesures spécifiques de surveillance du foetus et du nouveau – né ?

RCP et grossesse : Risque tératogène

- Exploration du risque tératogène d'un médicament exploré au cours de son développement dans au moins deux espèces animales dont une non-rongeur
- Un médicament génotoxique est potentiellement tératogène
- Les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes dans au moins une espèce animale parmi celles testées correctement
- La détection ou non d'un potentiel tératogène expérimental chez l'animal en l'absence de données chez l'homme doit aboutir à une recommandation de ne pas utiliser le produit chez la femme enceinte ou susceptible de l'être mais ne justifie pas forcément une contre-indication

RCP et grossesse : Risque tératogène et foetotoxique

- Difficultés dans certains cas de distinguer au cours des études expérimentales chez l'animal entre d'une part les conséquences sur l'embryon et le fœtus des effets materno-toxiques d'une substance active et d'autre part des effets toxiques directs sur l'embryon ou le fœtus de la dite substance
- Possibilité d'effets toxiques d'une classe pharmacologique : thalidomide et lénalidomine, AINS, IEC, ARA2, AVK, dérivés nicotiniques mais pas forcément : tératogénicité de la nifédipine non retrouvée avec d'autres antagonistes calciques
- Raisonnement au cas par cas en fonction de la pathologie maternelle, des alternatives thérapeutiques, du terme de la grossesse, du risque pour la mère et l'enfant
- Seule une contre-indication peut justifier une interruption thérapeutique d'une grossesse

Arbre de décision : ANSM pour l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou foetotoxique démontré	Contre indiqué	Contre-indiqué
Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté	Déconseillée	Déconseillée
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillée
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

RCP : Allaitement

La conduite à tenir découle :

- Des données disponibles de pharmacocinétique sur le passage ou non dans le lait maternel de la substance active considérée ou de ses métabolites
- Des effets potentiels sur le nouveau-né compte tenu de :
 - L'Immaturité métabolique du nouveau-né
 - La Sensibilité du système nerveux central chez le nouveau-né compte tenu de l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée

RCP et fertilité

- Quel impact de la substance active considérée sur la fertilité féminine et masculine ?
- Quelles données non-cliniques et cliniques ?
- Le RCP doit fournir les Recommandations à suivre en cas de grossesse planifiée si la fertilité est menacée par la prise d'un médicament (chimiothérapies, immunothérapie)

Rubrique 4.7 du RCP : Effets sur la conduite automobile et l'utilisation de machines

- Quel niveau d'impact ? Absent ou négligeable, minime, modéré ou fort impact (pictogramme sur la boîte du médicament)
- Avertissement (pictogramme sur les boîtes 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 ++++

*Tranquillisants, anti-dépresseurs, psychotropes,
Risque de conduites à risque avec le cannabis etc...*

Pictogrammes sur les boîtes de médicaments concernant la conduite automobile



Soyez prudent

Ne pas conduire
sans avoir lu la notice



Soyez très prudent

Ne pas conduire sans l'avis
d'un professionnel de santé



**Attention, danger :
ne pas conduire**

Pour la reprise de la conduite,
demandez l'avis d'un médecin

Rubrique 4.8 du RCP : Effets indésirables

- Effets indésirables 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

RCP rubrique 4.8 : Effets indésirables

- Rapportés par système : cardiovasculaire, pulmonaire, système nerveux, système digestif etc
- Classés par fréquence de survenue estimée
= nombre estimé de patients présentant l'effet par rapport au nombre de patients traités :
 - Très fréquents : $>1/10$
 - Fréquents : entre $1/10$ et $1/100$
 - Peu fréquents : entre $1/100$ et $1/1000$
 - Rares : entre $1/1000$ et $1/10000$
 - Très rares : $< 1/10000$

Rubrique 4.8 du RCP De l'atorvastatine (Tahor)

- **4.8. Effets indésirables**
- Dans les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16066 patients (8755 patients traités par TAHOR ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo.
- Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issues d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit.
- Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($\leq 1/10000$).
- **Infections et infestations**
- Fréquent : nasopharyngite.
- **Affections hématologiques et du système lymphatique**
- Rare : thrombocytopénie.
- **Affections du système immunitaire**
- Fréquent : réactions allergiques.
- Très rare : anaphylaxie.
- **Etc....**

Remarques sur l'estimation de l'incidence d'un effet indésirable

- Données obtenues à partir des essais cliniques comparatifs : Incidences comparées à celles observées dans les groupes placebo
- Données des études observationnelles = incidence estimée à partir d'une estimation du nombre de patients exposés
- Informations des notifications spontanées : 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 $1/(X/3)$** (exemple : 3600 patients exposés au cours des études cliniques, la limite supérieure de l'intervalle de confiance de l'estimation de son incidence = $1/(3600/3) = 1/1200$ = donc classe de fréquence rare)

Rubrique 4.9 : Surdosage

- Description des Signes et Symptômes d'un surdosage, des risques et séquelles potentiels
- Description des mesures à prendre pour traiter un surdosage : utilisation d'antidotes disponibles, d'agonistes/antagonistes, méthodes d'élimination à mettre en oeuvre (dialyse)
- Mentions particulièrement importantes à connaître concernant certaines populations à risque (sujets âgés, enfants)
- Mention du risque chez l'enfant en cas de surdosage après prise d'une seule dose (gélule de méthadone)

Rubriques 4.9 du RCP du Doliprane

- L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.
- **Symptômes**
- Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissant généralement dans les 24 premières heures.
- Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
- Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Rubrique 5.1 : Propriétés pharmacodynamiques

- Classe pharmacologique et classe ATC
- Mécanisme d'action
- Propriétés pharmacologiques (en rapport avec l'indication thérapeutique)
- Efficacité clinique et données de sécurité
- Principaux résultats des études « pivots »
- Amplitude des effets en valeurs absolues (et non en valeurs relatives)
- Impact de certains profils pharmacogénétiques

Modes de classification ATC pour les substances actives (DCI)

Ex : en dermatologie

D – Dermatologie

D01- Antifongiques en dermatologie

D01A – Antifongiques pour administration topique (cutanée)

D01AC – Dérivés imidazolés

D01AC15 - Fluconazole

Remarques sur la Classification ATC des DCI (1)

- Une même DCI peut avoir plus qu'un seul code ATC
 - si elle a des indications principales dans des domaines thérapeutiques différents (système d'organe différent) ex: misoprostol = indications en gastro-entérologie et en gynécologie
 - Si elle se présente en association avec d'autres DCI

Remarques sur la Classification ATC des DCI (2)

- Code ATC de la DCI indiqué en rubrique 5.1 du RCP
- Prescription médicale : doit mentionner la DCI
- Propriétés pharmacologiques communes à une classe pharmacologique / chimique (ex : beta-lactamines, corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens)

Rubrique 5.2 : Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption** : biodisponibilité par voie orale, C_{max} , T_{max} , effet de premier passage, influence de l'alimentation sur la biodisponibilité, lieu d'absorption au niveau du tractus digestif
- **Distribution** : Fixation aux protéines plasmatiques, volume de distribution, niveau des concentrations plasmatiques (AUC, concentrations résiduelles), concentrations tissulaires, implication des protéines de transport, cinétique mono ou multicompartimentale
- **Métabolisme** : Voies métaboliques, lieu du métabolisme, activité (efficacité/toxicité) des métabolites, enzymes impliqués dans le métabolisme
- **Elimination** : Clairance, demi-vie d'élimination, proportion d'élimination de la SA sous forme inchangée, implications relative des voies d'élimination hépatique et rénale, implications des systèmes de transport

- Linéarité ou non de la pharmacocinétique
- Caractéristiques dans certaines populations particulières : sujets âgés, insuffisants rénaux, hépatiques, polymorphismes génétiques
- Relations PK/PD : Relations entre concentrations plasmatiques (exposition) et effets pharmacologiques et thérapeutiques
- Données de pharmacocinétiques de population

Rubrique 5.3 :

Données pre-cliniques de sécurité

- Informations pre-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):
- Résultats des études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, carcinogénicité, reprotoxicité
- Effets toxiques observés aux niveaux d'exposition supérieurs à ceux obtenus chez l'homme aux doses de l'AMM
- Effets toxiques non observés chez l'homme mais observés chez l'animal à des niveaux d'exposition proches de ceux attendus chez l'homme aux doses de l'AMM
- Résultats des études pre-cliniques chez l'animal juvénile ainsi qu'en peri et post natal

Rubrique 6 : Données pharmaceutiques

- **6.1 liste complète des excipients**
- **6.2 Incompatibilités**
- **6.3 Durée de conservation** : notamment après dilution ou reconstitution ou après ouverture du conditionnement (importance notamment pour les préparations de chimiothérapie)
- **6.4 : Conditions et précautions pour le stockage du médicament** (conditions de luminosité, d'humidité)
- **6.5 : Emballage** : nature du conditionnement primaire (blisters en aluminium par ex.), information sur les différents composants du médicament (aiguilles, flacon de solvant etc...)
- **6.6 : 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

Avastin : RCP rubrique 6.3 et 6.4

6.3 Durée de conservation

Flacon (non ouvert)

2 ans.

Médicament dilué

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre 2°C et 30°C dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). D'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, les délais et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

Avastin : RCP rubrique 6.6

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avastin doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie afin d'assurer la stérilité de la solution préparée.

Le volume de bevacizumab nécessaire à la préparation doit être prélevé et dilué dans le volume d'administration requis avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La concentration de la solution finale de bevacizumab doit être maintenue entre 1,4 mg/ml et 16,5 mg/ml.

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour détecter des particules et des décolorations avant leur administration.

Avastin est à usage unique compte tenu qu'il ne contient pas de conservateur. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Aucune incompatibilité entre Avastin et les poches ou les dispositifs de perfusion en chlorure de polyvinyle ou en polyoléfine n'a été observée.

Rubriques 7-12

- 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)

Notice d'informations aux patients (annexe III B de l'AMM)

- Énoncé de ce qu'est le médicament et de son utilisation
- Informations à connaître avant son utilisation : contre-indications, précautions chez l'enfant, interactions avec d'autres médicaments, grossesse, allaitement, fécondité
- Comment utiliser le médicament
- Effets indésirables éventuels
- Comment conserver le médicament
- Contenu
- Titulaire d'AMM, numéro de tel, fabricant

Etiquetage des médicaments (Annexe III A de l'AMM)

Emballage extérieur

- 1/ Dénomination du médicament
- 2/ Composition en substance(s) active(s)
- 3/ Liste des excipients
- 4/ Forme pharmaceutique
- 5/ Mode et voies d'administration
- 6/ Mise en garde spéciale indiquant que le médicament doit être conservé hors de vue et de portée des enfants
- 7/ Autres mises en garde si nécessaire
- 8/ Date de péremption
- 9/ Précautions particulières de conservation
- 10/ Précautions particulières pour l'élimination du médicament
- 11/ Nom du titulaire de l'AMM
- 12/ Numéro d'AMM
- 13/ Numéro de lot
- 14/ Conditions de prescriptions et délivrance
- 15/ Indications d'utilisation
- 16/ Informations en braille

Etiquetage des médicaments

Conditionnement primaire

(Ampoules, flacon, blisters etc...)

- 1/ Dénomination du médicament
 - 2/ Nom du titulaire de l'AMM
 - 3/ Date de péremption
 - 4/ Numéro de lot
- + Autres mentions si appropriées