

Visite guidée du RCP *2^e partie*

Tout ce qu'il faut savoir sur le Résumé
 des Caractéristiques du Produit.

Gros plan sur les sections 1, 2, 3 et 6 du RCP.



Pour poursuivre cette visite guidée du RCP, nous vous proposons dans ce deuxième volet de parcourir les 3 premières sections du RCP, à savoir la section 1, consacrée à la dénomination du médicament, la section 2, relative à la composition qualitative et quantitative du médicament, la section 3, sur la forme pharmaceutique ainsi que la section 6 sur les données pharmaceutiques. La section 4, partie essentielle, réservée aux données cliniques, sera décrite dans le prochain numéro.

Section 1

Nom du médicament

Dans la section 1 du RCP, on retrouve le **nom du produit** suivi par le **dosage** et la **forme pharmaceutique**. Lorsqu'on se réfère aux propriétés de la substance active (plutôt qu'à celles du produit) dans tout le texte du RCP, la **dénomination commune internationale (DCI)** ou le nom usuel commun de l'actif de la substance est utilisé. Ce langage international établi par l'OMS et commun à tous à travers le monde permet de sécuriser davantage la prescription des médicaments et de favoriser le bon usage qu'en font les patients. La directive 2001/83/CE exige qu'un médicament soit étiqueté comme **«nom (inventé, commercial) + dosage + forme pharmaceutique»**.

La substance active doit être indiquée immédiatement en dessous du nom complet du médicament.

Par conséquent, le but du **dosage** dans le nom d'un produit est de donner les informations les plus pertinentes concernant le contenu du produit en vue de son utilisation, de son identification aisée et de sa distinction par rapport aux autres présentations, et de la prescription par le médecin,

en tenant compte également d'autres aspects du processus de gestion des médicaments.

Ceci est différent de l'objet des rubriques 2 et 6.5 du RCP, où plus de détails et des informations analytiques sont données sur le contenu précis du produit à la fois en termes de substance active et produit fini.

La **forme pharmaceutique** du médicament (également appelée **forme galénique**) se réfère à la façon dont un médicament est présenté, par ex. comprimé, gélule, sirop, collyre, crème, solution injectable, etc. Elle est spécialement conçue pour la voie d'administration à laquelle le médicament est destiné et doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est

La DCI d'un médicament correspond au nom de la substance active qui le compose: c'est le nom scientifique du produit. Une même substance active peut-être présente dans des dizaines de médicaments de noms de marques différents. Contrairement au nom de marque du médicament, la DCI peut délivrer des informations-clés permettant de reconnaître les substances d'un même groupe pharmacologique ou chimique: par exemple, le suffixe -olol désigne la famille des bêtabloquants, -azépam celle des benzodiazépines, etc. La DCI fournit de cette manière des indications sur le mode d'action des médicaments et les éventuels risques d'interaction.

un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est un gage de meilleure efficacité et de moindre risque. La forme pharmaceutique sera choisie par le médecin prescripteur en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant).

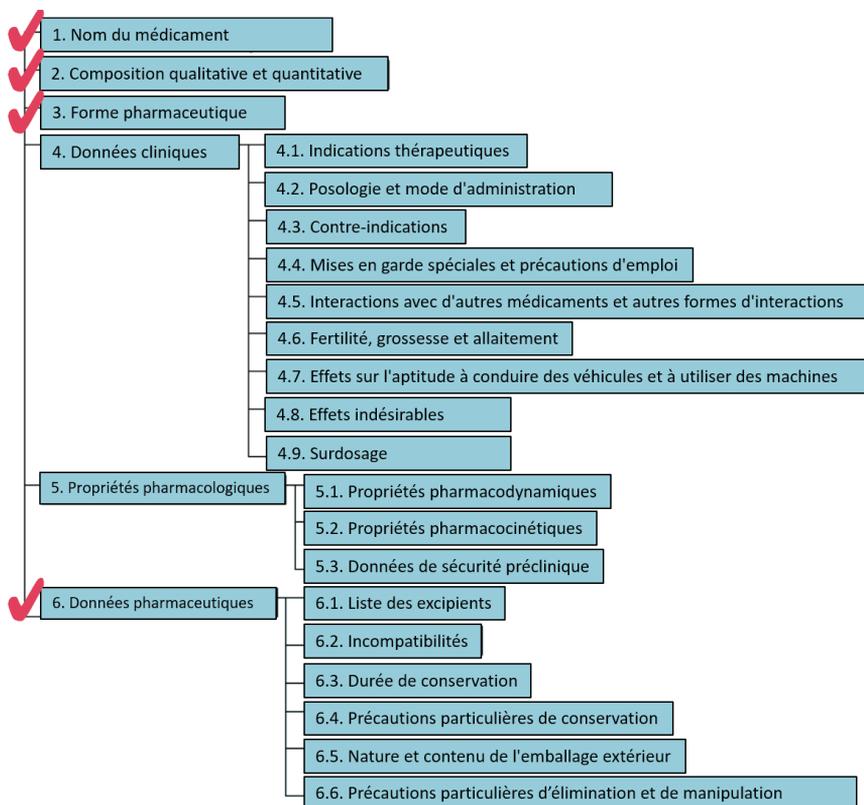
Section 2

Composition qualitative et quantitative

Cette section fournit des détails complets sur les aspects qualitatifs et la composition quantitative en **substance(s) active(s) et excipients** dont la connaissance est indispensable à la bonne administration du médicament. Le niveau de détail peut donc être différent entre la section 1 et la section 2, et il peut souvent ne pas être nécessaire d'inclure certaines informations «redundantes» dans le dosage de la section 1 qui peuvent être trouvées dans d'autres sections plus techniques du RCP.

La façon dont doivent être décrits les éléments relatifs au dosage du médicament font l'objet de **recommandations par l'EMA au sein du Groupe de travail sur l'examen de la qualité des documents (QRD)**, qui assiste les comités scientifiques de l'Agence européenne des médicaments et les entreprises sur les aspects linguistiques de l'information produit des médicaments. Cela comprend les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices. Un membre de la Division de la Pharmacie et des Médicaments a récemment rejoint ce groupe (www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/working-group-quality-review-documents).

En ce qui concerne les vaccins, lorsque le dosage n'est pas repris dans la section 1, on va le retrouver dans la section 2, où seront détaillées la composition qualitative et quantitative. **Les informations sur le diluant qui n'est pas fourni avec le vaccin ne sont pas requises dans le RCP de ce dernier.**



Les précautions et autres informations spécifiques pour l'utilisation du diluant en lui-même, par ex. solution à 0,9% de chlorure de sodium, sont décrits dans le RCP de ces produits et ne sont pas repris dans le RCP des vaccins qui doivent être dilués à l'aide de la solution fournie séparément. **Les instructions de reconstitution des vaccins contre la COVID-19 sont reprises dans la rubrique 6.6. du RCP.**

Les **excédents de produit** dans les flacons ne sont pas inclus dans l'indication de la quantité de substance active, car ils ne sont pas destinés à l'administration. Cependant, dans les cas où la présence de trop-plein est évidente (par exemple lors de la reconstitution ou manipulation du produit) et pourrait prêter à confusion, il peut être mentionné qualitativement dans le RCP et la notice, au cas par cas dans la rubrique la plus appropriée (par ex. partie du mode d'emploi).

Le retour d'expérience du terrain avec les flacons multidoses de vaccins contre la COVID-19 a permis de mettre en évidence qu'en cas d'utili-

sation de seringues et/ou d'aiguilles à faible volume mort, il est possible d'obtenir une voire deux doses supplémentaires à partir d'un seul flacon.

Section 3

Forme pharmaceutique

Cette section indique la forme pharmaceutique selon la Pharmacopée Européenne et une description visuelle du produit selon des termes standard, comme par exemple, «comprimé à libération prolongée», «solution pour usage intrapéritonéal», «poudre pour solution à diluer pour perfusion», «comprimé pelliculé (comprimé)», «collyre, suspension (collyre)», «solution à diluer pour perfusion (concentré stérile)». Les ajouts entre parenthèses reprennent les termes plus adaptés aux patients qui sont également repris dans la notice à l'attention des patients ou l'emballage du médicament.

La description visuelle inclut la couleur, la taille, les marquages éventuels et précise si un comprimé est sécable en parts égales. La section 3 comprend

La Pharmacopée européenne est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle de la qualité des médicaments au sein des pays signataires de la Convention relative à son élaboration. Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant les processus de développement, de production et de commercialisation (*pour plus d'informations, veuillez également vous référer au Semper N°134 Avril 2021*).

des informations sur le pH et l'osmolarité, le cas échéant. L'aspect avant reconstitution doit également être indiqué dans cette section. L'aspect du produit après la reconstitution est indiqué dans les rubriques 4.2 et 6.6.

Le tableau ci-dessous illustre les informations que l'on peut retrouver dans les 3 premières sections des RCP des vaccins contre la COVID-19 actuellement approuvés par l'EMA et disponibles au Luxembourg.

Section 6

Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer le principe actif vers son site d'action et à contrôler son ab-

sorption par l'organisme.

Les excipients devraient être bien tolérés. Néanmoins, certains peuvent entraîner des intolérances individuelles: il s'agit des excipients à effet notoire, comme le lactose ou l'huile d'arachide, par exemple. La présence de ces **excipients à effet notoire** détermine certaines précautions d'emploi propres à tel ou tel médicament, en fonction des effets indésirables qu'ils peuvent provoquer.

On retrouve la liste des excipients à effet notoire dans l'Annexe à la ligne directrice de la Commission européenne sur les «*Excipients dans l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain*», accessible ici: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labeling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION	1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	3 FORME PHARMACEUTIQUE
BioNTech Manufacturing GmbH 21 décembre 2020	Comirnaty dispersion à diluer pour solution injectable Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19	- Le médicament est fourni dans un flacon multidose et doit être dilué avant utilisation. - Un flacon (0,45 mL) contient 6 doses de 0,3 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6). - 1 dose (0,3 mL) contient 30 microgrammes de vaccin à ARNm contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).	Dispersion à diluer pour solution injectable (stérile). Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH: 6,9 - 7,9).
MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L 6 janvier 2021	Spikevax , dispersion injectable Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19	- Flacon multidose, qui contient 10 doses de 0,5 ml. - Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'ARN messager (ARNm) (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).	Dispersion injectable. Dispersion blanche à blanc cassé (pH: 7,0 – 8,0).
AstraZeneca AB 29 janvier 2021	Vaxzevria , suspension injectable Vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant])	- Flacons multidoses contenant 8 doses ou 10 doses de 0,5 ml par flacon (voir rubrique 6.5). - Une dose (0,5 ml) contient: Adénovirus de chimpanzé codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)*, non inférieur à 2,5 x 10 ⁸ unités infectieuses (Inf.U)	Suspension injectable. La suspension est incolore à légèrement brune, limpide à légèrement opaque avec un pH de 6,6.
Janssen-Cilag International NV 11 mars 2021	COVID-19 Vaccine Janssen , suspension injectable Vaccin contre la COVID-19 (Ad26.CO2-S [recombinant])	- Flacon multidose contenant 5 doses de 0,5 mL. - Une dose (0,5 mL) contient: Adénovirus type 26 codant pour la glycoprotéine spike du SARS-CoV-2* (Ad26.CO2-S), non inférieur à 8,92 log ₁₀ unités infectieuses (U. Inf.).	Suspension injectable (injection). Suspension incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente (pH 6-6,4).

Dans le cas particulier de la présence d'un gaz propulseur, les informations seront décrites dans cette section. Bien que les propulseurs diffèrent des excipients absorbés habituels, ils peuvent toujours entrer en contact avec le patient même s'il est de courte durée et en quantité limitée. Par ailleurs, les propulseurs peuvent également être inflammables, ce qui peut nécessiter des précautions particulières pour la manipulation ou le stockage. Les propulseurs doivent donc être listés qualitativement dans la section 6.1 et spécifiés comme tels (par exemple en ajoutant «propulseur») après le nom du gaz.

En ce qui concerne les poudres pour inhalation en gélules, l'enveloppe de la gélule est considérée comme un excipient et les composants seront indiqués dans la section 6.1. du RCP dans une sous-rubrique spécifique pour cette enveloppe.

6.2. Incompatibilités

Dans cette rubrique, on retrouve des informations sur les **incompatibilités physiques et chimiques** du médicament avec d'autres produits avec lesquels il est susceptible d'être **mélangé ou co-administré**, en particulier ceux qui doivent être **restitués et/ou dilués** avant administration parentérale.

Sont également décrits les problèmes d'interaction importants, par ex. l'adsorption des produits ou des composants du produit dans les seringues, les récipients parentéraux de grand volume, les tubulures, les filtres en ligne, les kits d'administration, etc.

Le cas échéant, les déclarations standard suivantes peuvent être mentionnées: «En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments», ou «Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou produits à l'exception de ceux mentionnés dans la section 6.6».

6.3. Durée de conservation

Il s'agit de la durée de conservation du médicament **tel que conditionné pour la vente**. Le cas échéant, il s'agit de la durée de conservation

après dilution ou reconstitution ou après première ouverture.

Si une concentration différente doit être préparée, par ex. pour une utilisation chez les enfants, la stabilité physico-chimique pour les différentes concentrations possibles y sera indiquée. Des conseils supplémentaires spécifiques sont également fournis dans le cas où des conditions spécifiques de stockage temporaire sont nécessaires (p.ex. vaccins décongelés et stockés au réfrigérateur jusqu'au moment de leur reconstitution).

6.4. Précautions particulières de conservation

Les conditions de stockage des substances actives sont fondées sur l'évaluation des **études de stabilité** entreprises sur la substance active. Pour les substances à stocker/transporter réfrigérées ou congelées, la **plage de température** est spécifiée.

On y retrouve également des explications précisant si le produit est **sensible à la lumière et/ou à l'humidité**.

Pour le stockage des produits stériles ouverts, dilués ou reconstitués, un renvoi est fait à la section 6.3., concernant la durée de conservation dans ces conditions.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pour le contenant au contact immédiat du médicament, le RCP se réfère aux termes standard de la Pharmacopée Européenne. On y retrouve le **matériau de construction** (par exemple, flacons en verre, blisters en PVC/aluminium, bouteilles en PEHD), la **couleur** pour les préparations parentérales, lorsqu'elle est utilisée pour différencier différentes présentations d'un produit.

Tout autre **composant du produit** y est également décrit, par ex. un contenant de solvant, aiguilles, écouvillons, cuillères doseuses, seringues, inhalateurs, dessiccateur, etc.

Si, par exemple, il y a du latex dans le contenant, cette information sera mise en évidence avec l'avertissement correspondant conformément à la direc-

tive sur les «*Excipients figurant sur l'étiquette et la notice des médicaments à usage humain*» (voir section 6.1.).

Pour chaque taille de conditionnement seront spécifiés le nombre d'unités, le nombre de doses, le poids total ou volume du contenant et le nombre de contenants présents dans tout carton extérieur, le cas échéant. La phrase standard «Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées» peut éventuellement y être mentionnée.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les précautions particulières d'élimination de certains produits (par exemple **cytotoxiques ou produits contenant des organismes vivants**) ou des **déchets** sont spécifiées.

À titre indicatif, les informations sur l'administration sont incluses dans la rubrique 4.2, tandis que les **informations sur la préparation** dans la rubrique 6.6.

Cette section fournit des précisions sur le **mode d'emploi ou de manipulation pour la préparation avant utilisation** (par exemple reconstitution ou dilution), pour la protection des personnes préparant ou manipulant des produits (y compris les professionnels de santé, parents ou tuteurs) et des informations concernant la compatibilité du produit avec d'autres produits ou dispositifs médicaux.

L'**aspect du produit après reconstitution** y est indiqué.

Dans des cas exceptionnels, lorsqu'un produit est indiqué chez l'enfant et qu'aucune **formulation pédiatrique** adéquate n'est disponible, des informations sur la formulation extemporanée sont reprises sous un sous-titre «**Utilisation dans la population pédiatrique**» avec un renvoi à la section 4.2.

La mention «**Aucune exigence particulière**» veut dire qu'il n'y a pas d'instructions spéciales d'utilisation ou de manipulation pour le pharmacien ou d'autres professionnels de la santé. En tant que médecin vaccinateur, il est essentiel de maîtriser les données pharmaceutiques des vaccins que l'on

administre à ses patients. Garantir l'intégrité du vaccin depuis sa réception au cabinet médical jusqu'à son administration dans le bras du patient, nécessite de connaître et de respecter les conditions de stockage aux températures requises et de maîtriser les étapes de manipulation et de reconstitution suivant les indications du fabricant. Le tableau ci-contre vous donne les liens directs vers les RCP des vaccins contre la COVID-19 actuellement approuvés par l'EMA et disponibles au Luxembourg. ■

VACCIN	Lien direct vers le RCP sur le site de l'EMA
Comirnaty	www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf
Spikevax	www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf
Vaxzevria	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astazeneca-epar-product-information_fr.pdf
COVID-19 Vaccine Janssen	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf



A vos plumes, ou bien rendez-vous sur www.semper.lu/2109-regulatory/, pour répondre au petit quiz ci-dessous. Les bonnes réponses seront communiquées au fur et à mesure des prochains numéros consacrés au RCP. Ceux qui se connecteront auront la possibilité de participer à un concours. Après tirage au sort parmi les bonnes réponses, les heureux gagnants se verront offrir une visite guidée de la DPM en décembre 2021 avec une présentation de nos activités, ainsi qu'un cours de pharmacovigilance avec remise de certificat.

1. Pourquoi le RCP est-il une source d'information essentielle sur un médicament ?

- Il fait partie intégrante de l'autorisation de mise sur le marché
- Les informations fournies dans le RCP sont validées par les autorités compétentes
- Les informations tenues à jour
- C'est le document de base pour la préparation de la notice patient et de la publicité
- Il contient des informations scientifiques fondées sur des preuves
- C'est un document légal

2. Où peut-on trouver des informations sur la composition du médicament ?

- Rubrique 1 «Nom du médicament»
- Rubrique 2 «Composition qualitative et quantitative»
- Rubrique 3 «Forme pharmaceutique»
- Rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Rubrique 6.1 «Liste des excipients»

3. Où peut-on trouver des informations sur l'apparence du médicament ?

- Rubrique 1 «Nom du médicament»
- Rubrique 2 «Composition qualitative et quantitative»
- Rubrique 3 «Forme pharmaceutique»

- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 6.6 «Précautions particulières à prendre pour l'élimination d'un médicament usagé ou des déchets dérivés de ce médicament et autre manipulation du produit»

4. Où peut-on trouver des informations sur l'efficacité ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.7 «Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines»
- Rubrique 4.8 «Effets indésirables»
- Rubrique 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques»

5. Quel type d'informations de sécurité peut-on trouver dans le RCP ?

- Des informations sur les situations dans lesquelles le produit ne doit pas être utilisé pour des raisons de sécurité sont données dans la rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Des informations sur les risques spécifiques sont données dans la section 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Des informations sur les interactions sont fournies à la rubrique 4.5 «Interactions avec des médicaments»
- Des informations sur les informa-

tions de sécurité concernant l'utilisation du médicament pendant la grossesse sont indiquées dans la rubrique 4.6 «Grossesse, fertilité et allaitement»

- Les effets indésirables des médicaments sont décrits à la rubrique 4.8 «Effets indésirables»

6. Où peut-on trouver des informations sur la surveillance de la sécurité ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Rubrique 4.5 «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»

7. Où trouver une recommandation de dose pour un patient individuel (par exemple, un patient souffrant d'insuffisance rénale) ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Rubrique 5.2 «Propriétés pharmacocinétiques»