

édito

La délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) nationale ou européenne d'un médicament par les autorités de santé (l'AFSSAPS en France) se traduit par un document officiel constitué d'une décision accompagnée d'annexes dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage.

L'AFSSAPS a mis en place depuis 2002 des feuilles de style, fonctionnant sous Word, afin de faciliter la rédaction des annexes des AMMs et également de permettre la publication du RCP et de la notice sur le site Internet de l'AFSSAPS.

En 2007, faisant suite à la mise en œuvre du modèle européen dit « template 7 », une feuille de style a été proposée par l'AFSSAPS sur son site Internet avec un modèle de document à télécharger et un fascicule contenant les recommandations pour la rédaction des annexes de l'AMM selon ce nouveau format. Ce modèle de document est issu des modèles européens (templates) et de la charte graphique de l'AFSSAPS.

Ce format est requis pour toute demande impliquant la soumission des annexes (nouvelle demande d'AMM, demande de renouvellement quinquennal, etc.).

Cette 25^e Lettre de MediBridge vous présente ce format élaboré par l'AFSSAPS avec, de façon non exhaustive, des recommandations et des textes réglementaires se rapportant au contenu des sections de chaque annexe. Comme toujours, elle doit être considérée comme une publication d'auteurs et dans tous les cas, il convient de se référer aux guides et textes officiellement publiés.

Saholy RAKOTOMANGA
Directeur des Affaires Pharmaceutiques

Contenu des annexes de l'AMM

Résumé des Caractéristiques du Produit, Etiquetage et Notice

Quelles sont les quatre annexes de l'AMM ?

Les quatre annexes de l'AMM prévues par le modèle de l'AFSSAPS sont présentées ci-après. Les différents référentiels à prendre en compte pour la rédaction de ces annexes concernant aussi bien le contenu que la mise en page sont présentés à la fin de cette Lettre.

ANNEXE I : **Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)**

Le RCP est un document officiel, appelé aussi « mentions légales », proposé par le laboratoire pharmaceutique pour chacune de ses spécialités mais dont la rédaction finale est soigneusement contrôlée par l'AFSSAPS. Ce document contient un certain nombre de données telles que : dénomination, indications, posologie, contre-indications, effets indésirables, pharmacocinétique, pharmacodynamie, etc.

Le RCP est une véritable carte d'identité officielle du médicament et représente la base de toute communication sur celui-ci. C'est le premier document d'information pour les professionnels de santé.

La présentation et le contenu du RCP sont fixés conformément à l'article 11 de la directive 2001/83/CE.

ANNEXE II :

Elle renseigne entre autres sur le site de fabrication, le statut légal, la formule qualitative et quantitative excipientaire du médicament et différentes mesures à prendre concernant le produit. L'annexe II est prévue par le template de l'AFSSAPS et le template européen de la procédure centralisée.

ANNEXE IIIA : Etiquetage

L'étiquetage, premier outil d'information pour le patient, concerne les mentions portées sur l'emballage extérieur ou le conditionnement primaire du médicament. Les mentions figurant sur l'étiquetage doivent être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles. Le texte doit être rédigé en français sauf cas particulier (médicament non fourni au patient ou en cas de rupture de stock d'un médicament ayant une AMM en France).

Il convient également de ne pas perdre de vue que d'autres informations, non explicitement décrites dans l'annexe IIIA sont à faire figurer sur l'emballage des médicaments, à savoir : le prix quand il existe, la vignette statuant sur les conditions de remboursement le cas échéant, et le code CIP (Code Identifiant de Présentation). Ces informations sont décrites dans le chapitre 7 du volume 2A du Notice to Applicants.

Le Template européen annoté fait également référence à ces

informations en indiquant que le contenu du cadre bleu ou « Blue Box » (cadre comportant les spécificités nationales) n'est pas à inclure dans ces annexes.

ANNEXE IIIB : Notice

La notice est une des composantes du conditionnement du médicament (avec le conditionnement primaire et l'emballage extérieur). Elle comporte des informations notamment sur les indications, contre-indications, modalités d'utilisation et effets indésirables d'un médicament.

Selon les législations française et européenne, la notice doit être rédigée en conformité avec le RCP et être présente dans le conditionnement de tout médicament, sauf cas particulier (par ex. : cas des flacons volumineux où les mentions obligatoires figurent en totalité directement sur le conditionnement primaire).

En France, la notice doit, en règle générale, être rédigée en français, et utiliser des termes aisément compréhensibles et lisibles pour l'utilisateur. De plus, un format approprié pour les aveugles et les malvoyants doit être disponible sur demande.

D'une manière générale, les éléments présentés dans les pages suivantes suivent le plan du template de l'AFSSAPS. Ils ne concernent que le contenu des annexes de l'AMM, tel qu'il doit être soumis en version Word pour la procédure d'évaluation du dossier. A noter que dans ce document Word, toutes les rubriques doivent être complétées, avec la mention « Sans objet » le cas échéant.

En revanche, ces rubriques « Sans objet », de même que les titres des rubriques encadrés et en italique et les éventuelles mentions grisées (pour les annexes IIIA et IIIB), n'apparaîtront pas sur la notice et l'étiquetage mis à disposition du patient. Ces titres sont proposés afin de faciliter le travail de rédaction et d'évaluation et ceci fait partie des conventions d'écriture adaptées du Template européen.

Parmi ces conventions, il convient également de noter les phrases ou mentions entre chevrons (soit < > dans le modèle de l'AFSSAPS et en italique dans ce document) qui sont de caractère optionnel mais dont il ne faut pas modifier le libellé si elles sont retenues.

Enfin, les recommandations « Europe » et « France » décrites dans cette Lettre peuvent être reconnues par un encadré vert et un encadré rose, respectivement.

ANNEXE I - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cette section comporte les informations suivantes :

Nom de fantaisie ou DCI

+ dosage

+ forme pharmaceutique selon les Standard Terms de la Ph. Eur.

Le Template européen annoté préconise de ne pas faire figurer les symboles ® ou ™ et de mettre au pluriel Comprimés ou Gélules. Des recommandations portant sur l'expression du dosage ou sur l'absence de Standard Terms ainsi que d'autres consignes peuvent être consultées dans la guideline sur le RCP de septembre 2009.

A noter que l'EMA a publié une guideline portant sur le nom du médicament « Guideline on the acceptability of name for human medicinal product processed through the centralised procedure - CPMP/328/98, Revision 5 ».

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Il s'agit de la composition quantitative et qualitative

→ en substance(s) active(s),

→ et en excipient(s).

La mention *Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.* est à ajouter à la fin de cette section 2.

De multiples recommandations portant sur l'expression qualitative et surtout quantitative de la substance active peuvent être consultées dans la guideline sur le RCP de septembre 2009. Les excipients mentionnés dans cette section 2 mais également dans les sections 4.3 et 4.4 du RCP sont les excipients à effet notoire (EEN). Cf. « Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal product ».

Selon le Template de l'AFSSAPS, les EEN sont à énumérer après la mention « Excipients : » dans cette section 2. A noter que les recommandations actuelles de l'AFSSAPS portant sur les EEN ne spécifient pas encore de décrire ces EEN de manière quantitative à ce niveau. Cf. « Liste des Excipients à Effet Notoire - AFSSAPS - Deuxième révision du 3 mars 2009 ».

3. FORME PHARMACEUTIQUE

La forme pharmaceutique, comme en section 1, est à présenter selon les Standard Terms.

L'apparence visuelle est à décrire dans un paragraphe séparé, telle que couleur, gravure, dimensions pour les formes solides.

Le pH et l'osmolarité sont à indiquer, le cas échéant.

Pour les produits reconstitués, l'apparence avant reconstitution est à décrire dans cette section et celle après reconstitution en sections 4.2 et 6.6.

Lorsqu'un comprimé présente une barre de sécabilité, les phrases types suivantes sont à prendre en compte et indiquent si la sécabilité correspond à une barre de confort ou est liée à la posologie :

• *La barre de sécabilité n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.*

• *Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.*

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles doivent être décrites de manière claire, concise et en accord avec les résultats des essais cliniques.

La guideline sur le RCP de septembre 2009 indique des consignes quant au contenu de cette section.

La phrase type suivante est à indiquer le cas échéant :

• *Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.*

4.2. Posologie et mode d'administration

Le contenu de cette section est développé dans la guideline portant sur le RCP de septembre 2009. Celle-ci émet des recommandations quant à la rédaction des sous-sections suivantes : Posologie, Populations spéciales, Population pédiatrique, Méthode d'administration.

Si le médicament correspond à une prescription médicale restreinte, cette section du RCP doit commencer en y décrivant les conditions/avertissements s'y rapportant.

Il est prévu d'intégrer une sous-section « Population pédiatrique » qui doit être toujours documentée par les recommandations de posologie pour cette catégorie de patients. S'il n'y a pas d'indication particulière pour cette catégorie de patients, des phrases types sont proposées dans le Template européen annoté et reprises dans le Template de l'AFSSAPS.

Pour la cible pédiatrique, la guideline portant sur le RCP de septembre 2009 émet des recommandations ou suggère des phrases types dans lesquelles les tranches d'âge doivent être précisées.

Selon la guideline « Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population - CPMP/ICH/2711/99 », les classes d'âge sont définies comme suit :

- Nouveau-nés : Naissance à 27 jours,
- Nourrissons : 28 jours à 23 mois,
- Enfants : de 2 ans au début de l'adolescence (11 ans),
- Adolescents : de 12 à 16 ou 18 ans.

Dans la sous-section « Mode d'administration », les directives pour une administration optimale du produit par les professionnels de santé ou par le patient y sont décrites. Les détails pratiques peuvent être plutôt intégrés dans la notice (par ex. mode d'emploi des inhalateurs).

Les instructions de préparation sont plutôt décrites en sections 6.6 ou 12 du RCP et à indiquer en référence croisée dans cette section 4.2.

4.3. Contre-indications

Les contre-indications correspondent aux situations pour lesquelles le médicament ne doit pas être administré pour des raisons de sécurité.

Une des contre-indications décrite de manière systématique dans cette section porte sur l'allergie à la substance active ou à l'un des excipients ou à des résidus de fabrication. Elle relève de la phrase type suivante : *Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients <ou (nom(s) du (des) résidu(s)>*.

Les recommandations détaillées portant sur cette section sont indiquées dans la guideline portant sur le RCP de 2009.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cette section a pour objectif d'avertir les prescripteurs ou les dispensateurs des risques liés à l'utilisation normale du médicament ou dans des situations particulières telles que insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque, sujet âgé, population pédiatrique, etc. (il n'est généralement pas nécessaire de citer les textes décrits dans les rubriques 4.5 à 4.8 et un renvoi à ces rubriques peut être fait).

Les recommandations détaillées portant sur cette section sont indiquées dans la guideline portant sur le RCP de 2009.

Les mises en garde liées aux EEN sont à indiquer dans cette section. Cf. « Liste des Excipients à Effet Notoire - AFSSAPS - Deuxième révision du 3 mars 2009 ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans le Template de l'AFSSAPS, les interactions peuvent être classées selon les sous-sections suivantes : Associations contre-indiquées, Associations déconseillées, Associations faisant l'objet de précautions d'emploi, Associations à prendre en compte.

Les recommandations détaillées portant sur cette section sont indiquées dans la guideline portant sur le RCP de 2009. Celle-ci indique qu'il faut clairement préciser dans le RCP lorsqu'aucune étude portant sur les interactions n'a été réalisée.

Les phrases types suivantes sont à inclure, le cas échéant :

- *Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.*
- *Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.*

4.6. Grossesse et allaitement

Cette section peut être scindée en deux sous-sections distinctes : Grossesse puis Allaitement.

Les résultats obtenus lors des études de reproduction sont prévus en section 5.3 du RCP avec une référence croisée dans cette section 4.6, si nécessaire.

L'annexe I du Template européen annoté comporte des phrases types à faire figurer dans cette section.

A noter que la guideline portant sur le RCP de 2009 modifie l'intitulé de cette section en « Fertility, pregnancy and lactation » qui implique de développer une sous-section dédiée à la fertilité. Les recommandations détaillées portant sur cette section sont indiquées dans cette guideline.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En fonction des études réalisées ou en l'absence d'étude, les phrases types suivantes sont proposées :

- *{Nom de fantaisie} n'a <<aucun effet>> <un effet négligeable>> <une influence mineure ou modérée>> <une influence importante>> sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.*
- *Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.*
- *Sans objet.*

Dans le cas où le médicament aurait les effets en question, ceux-ci sont à décrire.

Il convient de vérifier si la substance active figure dans l'arrêté du 8 Août 2008 (JORF n° 0231 du 3 octobre 2008, page 15182, texte n° 30), version consolidée du 4 Octobre 2008 (NOR SJSP0820078A) relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement.

4.8. Effets indésirables

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. La terminologie médicale MedDRA doit être utilisée pour rédiger cette section.

4.9. Surdosage

Cette section décrit les symptômes d'un surdosage, les conduites d'urgence et les antidotes à utiliser si disponibles. Si cette section n'a pas lieu d'être documentée, la phrase type suivante est proposée par le Template de l'AFSSAPS et le Template européen annoté :

• *Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.*

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Cette section débute par la classe pharmacothérapeutique et le code ATC du médicament, comme suit :

Classe pharmacothérapeutique : {classe}, code ATC : {code}

Le code ATC ou système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) est utilisé pour classer les médicaments. C'est le Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de l'OMS qui le contrôle. Le code ATC d'une substance ou d'une association de substances peut être retrouvé sur le lien suivant : http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Pour les produits ayant eu une AMM sous circonstances exceptionnelles, il existe une phrase type spécifique à indiquer dans cette section.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Des informations portant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination sont à présenter dans cette section.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le Template de l'AFSSAPS reprend les phrases types suivantes du Template européen annoté, à mentionner le cas échéant :

- *Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.*
- *Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.*
- *Les effets indésirables suivants, observés chez l'animal à des expositions semblables à celles de l'homme mais non rapportés au cours des essais cliniques, pourraient avoir une signification clinique.*

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Les excipients sont à lister, en retournant à la ligne entre les différentes parties de la forme pharmaceutique, le cas échéant.

Parmi les recommandations de la guideline portant sur le RCP de septembre 2009, les excipients, y compris ceux présents de manière infime (par ex. : encre d'impression), sont à lister de manière qualitative sous leur DCI ou dénomination commune ou dénomination Ph. Eur. dans cette section. Les composants éliminés lors de la fabrication ne sont pas à reprendre dans cette section.

6.2. Incompatibilités

Il s'agit des incompatibilités physiques et chimiques entre le médicament et d'autres produits avec lesquels il peut être associé ou co-administré. Cette rubrique concerne en particulier les produits à diluer avant administration parentérale avec les phrases types suivantes :

- *En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.*
- *Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.*

Pour d'autres produits tels que les formes orales solides, la phrase type *Sans objet* est à indiquer.

6.3. Durée de conservation

Il s'agit de la durée de conservation établie au vu des résultats des études de stabilité. Elle est exprimée en mois ou en années (par ex. : 6 mois, 18 mois, 30 mois, 1 an, 2 ans ou 3 ans). La durée de conservation après ouverture du flacon ou après dilution ou reconstitution doit être également mentionnée, le cas échéant (collyre, lyophilisat pour usage parentéral, etc.).

La guideline suivante peut être utile quant à la durée de validité des produits stériles après ouverture ou après reconstitution : « Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution - CPMP/QWP/159/96 ».

6.4. Précautions particulières de conservation

Ces précautions sont également émises au vu des résultats des études de stabilité. Les températures maximales ou minimales doivent être exprimées en °C.

L'annexe III du Template européen annoté est à consulter quant aux phrases types portant sur les précautions particulières de conservation.

Dans le cas où le produit s'avère stable à une température supérieure à 30°C, aucune instruction particulière en matière de conservation n'est nécessaire.

• *Pas de précautions particulières de conservation.*

En fonction de la stabilité du produit, différentes mentions peuvent être indiquées telles que :

- *A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.*
- *A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.*
- *A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), etc.*

La recommandation suivante peut être également consultée pour les conditions de conservation : « Guideline on declaration of storage conditions - CPMP/QWP/609/96 Rev.2 ».

Pour les médicaments faisant objet d'une reconstitution ou d'une dilution, les Templates de l'AFSSAPS et européen préconisent la phrase type suivante :

• *Pour les conditions de conservation du médicament <reconstitué> <dilué>, voir rubrique 6.3.*

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Toutes les tailles de conditionnement doivent apparaître dans cette section. La phrase type suivante est indiquée, le cas échéant :

• *Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.*

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Cette section comporte les instructions pratiques de préparation ou de manipulation du médicament, le cas échéant.

En fonction des données, les phrases types suivantes sont proposées par les Templates de l'AFSSAPS et européen.

• *Pas d'exigences particulières.*

• *Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.*

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cette section renseigne sur le nom du titulaire de l'AMM avec ses coordonnées complètes (adresse, code postal, ville, pays voire téléphone, fax, et e-mail).

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le code CIP est à faire figurer dans cette section.

Lors de l'octroi d'une AMM, l'AFSSAPS délivre au médicament un Code d'Identification de la Spécialité (CIS) composé de 8 chiffres. Le médicament reçoit en plus un Code d'Identification de la Présentation (CIP) que l'on retrouve donc dans cette section 8 du RCP mais également sur la boîte (voir Annexe IIIA).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Cette section est à compléter par le titulaire après octroi de l'AMM.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Cette section est à compléter par le titulaire après octroi de l'AMM.

11. DOSIMETRIE

Cette section concerne uniquement les produits radiopharmaceutiques.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Cette section est à compléter, le cas échéant, pour les produits radiopharmaceutiques.

Selon le cas, des phrases types sont proposées par les Templates de l'AFSSAPS et européen.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Selon le Template de l'AFSSAPS, le classement du médicament en termes de conditions de prescription et de délivrance est indiqué comme suit :

- *Médicament soumis à prescription médicale*, ou en pratique le plus souvent *Liste I* ou *Liste II*.
- *Médicament soumis à prescription médicale restreinte.*
- *Médicament non soumis à prescription médicale.*

Les critères de détermination du statut légal du médicament sont spécifiés dans les articles 70 à 75 de la Directive 2001/83/CE.

La guideline suivante comporte des renseignements détaillés sur le statut de prescription : « Guideline on legal status for the supply to the patient of centrally authorised medicinal products - Doc. Ref. EMEA/186279/2006 ».

Les médicaments sont soumis à prescription médicale en raison de leur toxicité potentielle. En France, ces médicaments sont classés sur des listes qui réglementent leur prescription (Listes I et II, liste des stupéfiants).

ANNEXE IIIA - ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE

Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Il convient ici de préciser l'emballage (extérieur ou primaire) concerné par les informations qui suivent. Cet emballage doit être indiqué en grisé.

Selon le Template de l'AFSSAPS, cette information qui n'apparaît pas au final sur l'étiquetage est à faire figurer en grisé.

La recommandation de griser les textes n'apparaissant pas pour l'impression finale est également décrite dans le Template européen annoté.

Selon le Template européen annoté, si les informations sont identiques pour le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire, il convient de le mentionner à ce niveau.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Selon le Template européen annoté,

- en cas d'association, il convient de séparer les dosages par un « / » ainsi que les noms des substances actives et de les présenter dans le même ordre,
- ces informations peuvent être présentées sur des lignes différentes et dans différentes tailles au niveau des mock-ups et des échantillons,
- la référence à la substance active doit correspondre au dosage exprimé dans le nom du médicament (sous la forme de sel ou non).

Cette section comporte les informations suivantes :

- Nom du médicament
- + dosage (même si un seul dosage est disponible)
- + forme pharmaceutique exprimée selon les Standard Terms
- + si le produit appartient à une gamme, précision du destinataire : Nourrisson, Enfant, Adulte.
- Nom des substances actives en DCI si le médicament n'en contient pas plus de 3.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Selon le Template européen annoté, si la substance active est un sel, cela doit être clairement indiqué.

La composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) (DCI) par unité de prise, pour un volume ou un poids déterminé doit être précisée ici.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Le Template européen annoté précise que toutes les informations additionnelles sur les excipients (comme les mises en garde) doivent figurer à ce niveau et non en section 7.

Il est également précisé que les excipients sont à lister, en retournant à la ligne entre les différentes parties de la forme pharmaceutique, le cas échéant.

Dans le cas de médicaments injectables, ophtalmiques ou topiques et de préparations pour inhalation, il convient d'indiquer :

- la liste complète de tous les excipients selon leur DCI en vigueur.

Pour toutes les autres formes pharmaceutiques :

- en cas de présence d'excipients à effet notoire (EEN), indiquer :
 - nom du/des EEN,
 - + Consulter la notice pour toute information complémentaire.
- en l'absence d'EEN, indiquer :
 - Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

En cas de conditionnement de différentes tailles, le Template européen annoté précise que toutes les présentations sont à lister sur des lignes différentes et en grisé.

La forme pharmaceutique exprimée selon les Standard Terms en vigueur, ainsi que le contenu exprimé en poids, en volume, en unité de prise ou en nombre de doses sont à faire figurer à ce niveau.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Il convient de prévoir un espace pour indiquer la posologie prescrite. Le mode d'administration et éventuellement la voie d'administration (selon les Standard Terms) doivent être précisés.

Selon le Template européen annoté, il convient de donner des directives pour une bonne utilisation du produit : « ne pas avaler », « ne pas mâcher », etc.

Une référence à la notice doit figurer :

- Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

La protection vis-à-vis des enfants est à indiquer par la mention suivante :

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Toute mise en garde spéciale doit être ajoutée à ce niveau le cas échéant, sinon il convient de faire figurer *Sans objet*.

8. DATE DE PEREMPTION

Cette section est à formuler en accord avec l'annexe IV du Template européen annoté.

La date de péremption est à faire figurer en clair sous la forme suivante :

- EXP {MM/AAAA}
- + le cas échéant, les conditions de conservation du médicament reconstitué, dilué, ouvert.

Le Template européen annoté précise :

- si cette date ne mentionne que le mois et l'année, le dernier jour du mois est à considérer,
- la date de péremption doit être indiquée par 2 chiffres ou au moins 3 caractères pour le mois (par ex. février : 02 ou Fev) et l'année par 4 chiffres.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

L'annexe III du Template européen annoté est à consulter quant aux phrases types portant sur les précautions particulières de conservation.

En cas de précautions particulières de conservation, celles-ci sont à faire figurer à ce niveau.

Dans le cas contraire :

- Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Le Template européen annoté donne comme exemple les produits radiopharmaceutiques, cytostatiques.

Selon le Template européen annoté, le système de collecte mis en place relève des informations de la Blue Box.

Les précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits sont à décrire si elles existent ainsi qu'une référence au système de collecte mis en place.

Dans le cas contraire :

- Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Selon le CSP, le fabricant n'apparaît plus sur le conditionnement et seuls les renseignements administratifs suivants doivent figurer :

- Titulaire,
- Exploitant (si différent).

Selon le Template européen annoté, il convient d'indiquer l'adresse (ville et pays) du titulaire dans la langue du reste du texte de l'étiquetage et éventuellement le téléphone, le fax ou une adresse e-mail mais pas de lien vers des sites internet.

Selon le Template de l'AFSSAPS, il convient d'indiquer les coordonnées complètes (adresse, code postal, ville, pays, voire téléphone, fax et e-mail) :

- Titulaire
- Exploitant
- Fabricant (libérateur)

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le code CIP du médicament est à faire figurer ici sous la forme :

- Médicament autorisé N° : + le numéro de l'AMM sous forme de code CIP

13. NUMERO DE LOT

Cette section est à formuler en accord avec l'annexe IV du Template européen annoté.

Le numéro du lot de fabrication est à faire figurer en clair dans cette section, sous la forme :

- Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Selon le Template européen annoté, le statut de prescription relève de la Blue Box.

Selon le Template de l'AFSSAPS, le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance doit être indiqué comme suit :

- Médicament non soumis à prescription médicale.
- Médicament soumis à prescription médicale qui en pratique peut être remplacé par Liste I ou Liste II.

• Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

Selon le CSP (entre autres art. R5132-15, R5132-18 et R5132-25), et conformément aux informations du Chapitre 7 du NTA, l'étiquetage des médicaments relevant des listes I et II doit comprendre :

- un espace blanc entouré d'un filet rouge (liste I) ou vert (liste II),
 - suivi des informations suivantes : « respecter les doses prescrites » (en noir sur fond rouge),
 - + « liste I ou liste II »,
 - + « uniquement sur ordonnance » (en noir),
 - + « ne pas avaler » pour les formes topiques (en noir),
 - des restrictions éventuelles formulées comme suit :
- 1/ pour les stupéfiants :
« stupéfiant »,
« prescription limitée à 7, 14 ou 28 jours »,
« délivrance fractionnée par périodes de 7 ou 14 jours »,
- 2/ pour des médicaments de prescription restreinte, des phrases types sont définies pour chaque cas.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Selon le Template européen annoté, les informations à faire figurer pour les produits non soumis à prescription médicale sont les suivantes :

- indication(s),
- posologie recommandée, contre-indication(s) et mises en garde ± une référence à la notice « lire la notice avant utilisation »,
- ± mises en garde générales et celles concernant le surdosage.

L'indication thérapeutique est à faire figurer uniquement pour les médicaments non soumis à prescription.

Pour les médicaments soumis à prescription, cette rubrique est à compléter par *Sans objet*.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

D'après le Template européen annoté, les informations qui apparaîtront en braille sont à indiquer en clair à ce niveau.

Il est toutefois précisé qu'il existe des exemptions dans certains cas, soumis à l'acceptation préalable d'une justification de ne pas inclure l'information en braille.

Bien que la phrase type de cette rubrique indiquée dans le Template de l'AFSSAPS soit *Sans objet*, il est préférable d'indiquer en conformité avec l'article R5121-138 du CSP qui rend l'inscription du nom et du dosage en braille obligatoire *Conformément à la réglementation en vigueur*.

Selon le CSP :

- il est obligatoire de faire figurer en braille le NOM et le DOSAGE (si plusieurs) du médicament sur les conditionnements extérieurs ± forme pharmaceutique ± voie d'administration ± date de péremption ± destinataire ± « ne pas avaler » le cas échéant
- SAUF
- 1. si le médicament est destiné à être exclusivement administré par des professionnels de santé (ex. : vaccin),
- 2. ou à être exclusivement utilisé au sein des établissements de santé (médicament non rétrocédable),
- 3. ou est un gaz médical.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Cette section n'est pas mentionnée dans le Template européen annoté mais la présence éventuelle de pictogrammes est discutée dans le Chapitre 7 du NTA.

Si la substance active figure dans l'annexe de l'arrêté du 8 Août 2008 (JORF n°0231 du 3 octobre 2008, page 15182, texte n° 30), version consolidée du 4 Octobre 2008 (NOR SJSP0820078A) relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement, la phrase suivante doit être indiquée au niveau de cette section :

• *Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 Août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.*

En pratique, un pictogramme spécifique aux 3 niveaux définis dans l'arrêté est à apposer.

Dans le cas contraire, il convient d'indiquer :

• *Sans objet.*

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

Article R5121-141 du CSP, concerne les « Blisters ».

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Si le médicament se présente sous la forme de plaquettes thermoformées, il convient d'indiquer en grisé : *Plaquettes thermoformées*.

Dans le cas contraire, faire figurer *Sans objet* à ce niveau et sous chacun des titres de cette fiche.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Les informations du Template européen annoté décrites plus haut restent valables. Il est également précisé que les abréviations des Standard Terms peuvent être utilisés. Des abréviations non standard proposées par l'EMA peuvent être également utilisées en termes de voie d'administration.

Cette section comporte les informations suivantes :

- Nom du médicament
- + dosage (même si un seul dosage est disponible)
- + forme pharmaceutique exprimée selon les Standard Terms
- + si le produit appartient à une gamme, précision du destinataire : Nourrisson, Enfant, Adulte.
- Nom des substances actives en DCI si le médicament n'en contient pas plus de 3.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Selon le CSP, seul le titulaire est à indiquer.

Selon le Template de l'AFSSAPS, il convient d'indiquer le nom :

- *Titulaire*
- *Exploitant*

3. DATE DE PEREMPTION

Cette section est à formuler en accord avec l'annexe IV du Template européen annoté.

La date de péremption est à faire figurer en clair sous la forme suivante :

- *EXP {MM/AAAA}*

4. NUMERO DE LOT

Cette section est à formuler en accord avec l'annexe IV du Template européen annoté.

Le numéro du lot de fabrication est à faire figurer en clair sous la forme :

- *Lot {numéro}*

5. AUTRES

Selon le Template européen annoté, les informations nécessaires à la bonne utilisation du médicament peuvent être ajoutées à ce niveau (par ex. : jour calendaires), et ce quand la place le permet.

Lister ici les autres informations utiles, le cas échéant. Sinon, faire figurer *Sans objet*.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Article R5121-142 du CSP, concerne les « ampoules » et autres petits conditionnement (en pratique : < 20 ml).

Selon le Template européen annoté, cette section concerne les conditionnements ≤ 10 ml et au cas par cas d'autres petits conditionnements.

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Si le médicament se présente sous la forme d'ampoule ou de petit flacon, il convient d'indiquer en grisé : *Ampoule/Flacon*.

Dans le cas contraire, faire figurer *Sans objet* à ce niveau et sous chacun des titres de cette fiche.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Les informations du Template européen annoté décrites plus haut, dont l'utilisation des abréviations des Standard Terms restent valables. De même, les abréviations non standard proposées par l'EMA peuvent être également utilisées en termes de voie d'administration. Par ailleurs, en cas d'étiquetages distincts des constituants de la forme pharmaceutique (par exemple dans le cas des poudres et solvants pour solution injectable), il convient d'indiquer dans le nom du médicament la forme pharmaceutique concernée.

Selon le CSP, la voie d'administration est à indiquer si nécessaire en complément du mode d'administration.

Cette section comporte les informations suivantes :

- Nom du médicament
- + dosage (même si un seul dosage est disponible)
- + forme pharmaceutique exprimée selon les Standard Terms
- + si le produit appartient à une gamme, précision du destinataire : Nourrisson, Enfant, Adulte.
- Nom des substances actives en DCI si le médicament n'en contient pas plus de 3.
- Voie d'administration selon les Standard Terms.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Selon le Template européen annoté, il convient de donner des directives pour une bonne utilisation du produit (par ex. : « ne pas avaler », « ne pas mâcher » ± « lire la notice avant utilisation »).

Le mode d'administration est à préciser.

3. DATE DE PEREMPTION

Cette section est à formuler en accord avec l'annexe IV du Template européen annoté.

La date de péremption est à faire figurer en clair sous la forme suivante :

- EXP {MM/AAAA}

D'après le Template européen annoté, la durée éventuelle de conservation après reconstitution, dilution ou ouverture est à faire figurer.

4. NUMERO DE LOT

Cette section est à formuler en accord avec l'annexe IV du Template européen annoté.

Le numéro du lot de fabrication est à faire figurer en clair sous la forme :

- Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Le contenu en poids, en volume ou en unités doit être précisé.

6. AUTRES

Selon le Template européen annoté, les informations nécessaires à la bonne utilisation du médicament peuvent être ajoutées à ce niveau (par ex. : conditions de conservation), et ce quand la place le permet.

Lister ici les autres informations utiles, le cas échéant. Sinon, faire figurer *Sans objet*.

ANNEXE IIIB - NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Cette section comporte les informations suivantes :

- Nom du médicament ou du produit
 - + dosage
 - + forme pharmaceutique exprimée selon les Standard Terms
 - + le cas échéant, précision du destinataire : Nourrissons, Enfants ou Adultes
- Dénomination commune lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et que son nom est un nom de fantaisie.

Encadré

Deux encadrés différents sont proposés.

Le premier concerne les médicaments délivrés uniquement sur prescription médicale, le second les médicaments en vente libre. Le choix de l'encadré se fera donc en fonction du statut de délivrance du médicament concerné.

Dans le cas de procédures européennes pour lesquelles le statut de prescription peut être différent selon les états concernés, les deux encadrés ou la mention « *To be completed nationally* » peuvent figurer.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que XXX et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> XXX ?
3. Comment <prendre> <utiliser> XXX ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver XXX ?
6. Informations supplémentaires.

XXX est à remplacer par le nom du médicament tout au long de la notice.

1. QU'EST-CE QUE xxx ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

La classe pharmacothérapeutique doit figurer à cet endroit en des termes aisément compréhensibles pour le patient.

Cette recommandation se réfère à l'article R5121-149 du CSP.

Cette recommandation est également présente dans le Template européen annoté.

Indications thérapeutiques

Lister ici les indications thérapeutiques autorisées par l'AMM.

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

Dans cette rubrique sont listées les situations interdisant ou déconseillant l'emploi du médicament, les comportements à adopter pour une utilisation efficace et sans risque du médicament, ainsi que les recommandations s'adressant plus particulièrement à certaines catégories de la population.

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

En l'absence d'informations à ce niveau, il convient de faire figurer *Sans objet*.

Contre-indications

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

Lister ici les cas dans lesquels l'utilisation du médicament est interdite.

Selon le Template européen annoté, des termes facilement compréhensibles pour le patient doivent être utilisés ici, et aucune contre-indication, même a priori complexe, ne doit être omise.

Une des contre-indications décrite de manière systématique dans cette section porte sur l'allergie à la substance active ou à l'un des excipients. Elle relève de la phrase type suivante :

- *Si vous êtes allergique (hypersensible) à (aux) {la substance(s) active(s)} ou à l'un des autres composants contenus dans XXX.*

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec XXX :

Lister ici les cas dans lesquels l'utilisation du médicament requiert certaines précautions. NB : C'est généralement dans cette section de la notice que les mentions explicitant les effets notoires de certains excipients doivent apparaître.

Pour les mentions relatives aux EEN il convient de se reporter à la « Liste des Excipients à Effet Notoire - Mise à jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen 2003 - AFSSAPS - Deuxième révision du 3 mars 2009 ».

Au niveau européen, les recommandations concernant les EEN sont présentées dans la guideline « Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use ».

Interactions avec d'autres médicaments

<Prise> <Utilisation> d'autres médicaments

Lister ici, le cas échéant, les médicaments dont la prise concomitante risquerait d'affecter ou d'être affectée par l'action du médicament.

La phrase type suivante peut être utilisée :

- *Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en <à votre médecin> <ou> <à votre pharmacien>.*

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Lister ici, le cas échéant, les aliments et les boissons dont la prise concomitante risquerait d'affecter l'action du médicament.

Le Template européen annoté propose par exemple de préciser dans cette section :

- les éventuelles interactions liées à la prise d'alcool,
- si le médicament doit être pris pendant/avant/après le repas, ou si le moment de prise du repas n'a pas d'influence.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Lister ici, le cas échéant, les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives dont la prise concomitante risquerait d'affecter l'action du médicament, ou dont le médicament risquerait d'affecter l'action en cas de prise concomitante.

Selon le Template européen annoté, cette catégorie est incluse dans la sous-rubrique « Interaction avec d'autres médicaments ».

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Lister ici les recommandations concernant la prise du médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Les mentions « **Grossesse** » et « **Allaitement** » peuvent être séparées si l'information n'est pas la même dans ces deux sections.

Dans tous les cas, la phrase type suivante peut être utilisée :

- *Demandez conseil <à votre médecin> <ou> <à votre pharmacien> avant de prendre tout médicament.*

Sportifs

Sportifs

Lister ici les informations spécifiquement destinées aux sportifs, comme par exemple le fait que la prise du médicament pourrait donner une réaction positive aux tests antidopage.

Cette sous-section n'est pas spécifiquement prévue dans le Template européen annoté.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire figurer ici, le cas échéant, une mention de prévention sur le risque lié à la prise du médicament. Différentes phrases types sont proposées dans le Template de l'AFSSAPS en fonction du niveau de risque.

Pour connaître le niveau de risque associé au médicament, se reporter à l'annexe de l'arrêté du 8 août 2008 (JORF n°0231 du 3 octobre 2008, page 15182, texte n° 30), version consolidée du 4 Octobre 2008 (NOR SJSP0820078A). A noter que le pictogramme prévu par la législation française concerne uniquement l'étiquetage et non la notice.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de XXX

Les éventuels excipients à effet notoire sont à reprendre à ce niveau.

3. COMMENT <PRENDRE> <UTILISER> xxx ?

Instructions pour un bon usage

En l'absence d'information à ce niveau, il convient de faire figurer *Sans objet*.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Les sous-rubriques **Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement**, peuvent être traitées de manière indépendante ou combinées en un seul paragraphe selon la quantité d'informations présentées.

La voie d'administration doit être énoncée selon les Standard Terms.

Selon le Template européen annoté, des directives pour une utilisation optimale du médicament (« ne pas avaler », « agiter avant utilisation »...) sont à fournir ainsi que des illustrations, le cas échéant, concernant les techniques d'ouverture du médicament, ou le fait que le médicament doit être pris avant/pendant/après un repas.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez <pris> <utilisé> plus de XXX que vous n'auriez dû :

La conduite à tenir en cas de surdosage doit être décrite ici.

Selon le Template européen annoté, les symptômes pour reconnaître un surdosage doivent être décrits à ce niveau.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez <de prendre> <d'utiliser> XXX :

La conduite à tenir en cas d'oubli doit être décrite ici.

Une phrase type est proposée :

• *Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.*

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez <de prendre> <d'utiliser> XXX :

Les effets d'une interruption brutale ou prématurée du traitement doivent être décrits ici, le cas échéant.

Une phrase type est également proposée pour clôturer cette section 3 :

• *Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations <à votre médecin> <ou> <à votre pharmacien>.*

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Les effets indésirables susceptibles d'apparaître lors d'un usage normal du médicament doivent être présentés dans cette section, ainsi que la conduite à tenir au cas où ces effets se produisent.

L'annexe II du Template européen annoté est à consulter quant à la terminologie MedDRA.

Cette section doit débuter avec la mention :

• *Comme tous les médicaments, XXX est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.*

et se clôturer par la mention :

• *Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer <votre médecin> <ou> <votre pharmacien>.*

5. COMMENT CONSERVER xxx ?

La mention suivante est obligatoirement présente à ce niveau :

• *Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.*

Date de péremption

Un renvoi à la date de péremption figurant sur l'étiquetage est fait à ce niveau, grâce à la mention :

• *Ne pas utiliser XXX après la date de péremption mentionnée sur <l'étiquette> <la boîte> <le flacon> <...> <après>{}*.

Selon le format utilisé, elle peut être complétée par la phrase type suivante :

• *La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.*

Conditions de conservation

Les précautions particulières de conservation sont à faire figurer ici. La durée de conservation après reconstitution, dilution ou ouverture doit également être mentionnée ici le cas échéant.

L'annexe III du Template européen annoté est à consulter quant aux phrases types portant sur les précautions particulières de conservation.

S'il n'y a pas de précautions particulières de conservation, la phrase type suivante doit

apparaître :

• *Pas de précautions particulières de conservation.*

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Deux phrases types sont proposées dans cette section : l'une est une mise en garde concernant les signes visibles de dégradation du produit :

• *Ne pas utiliser, si vous remarquez... {décrire les signes visibles de dégradation du produit}.*

La deuxième concerne l'élimination du produit, avec une connotation écologique :

• *Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.*

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient XXX ?

<La> <Les> substance <s> active <s> <est> <sont> :

Description qualitative et quantitative de la composition en substance(s) active(s).

Les autres composants sont :

Les excipients doivent être listés les uns à la suite des autres en retournant à la ligne entre les différentes parties de la forme pharmaceutique, le cas échéant (par exemple, poudre et solvant).

Les mêmes dénominations que celles figurant dans le RCP doivent être utilisées.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que XXX et contenu de l'emballage extérieur ?

La forme pharmaceutique est à nouveau à préciser ici, accompagnée de la taille du conditionnement selon la présentation.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Le nom du **Titulaire**, ainsi que son code postal et sa ville, voire son pays, téléphone, fax et e-mail doivent être fournis.

Les coordonnées complètes de l'**Exploitant** et du **Fabricant** (adresse, code postal, ville, pays, voire téléphone, fax et e-mail) doivent être renseignés ici.

Trois rubriques distinctes doivent être présentées, même si la même entité exerce les trois responsabilités.

Selon le Template européen annoté, le nom et l'adresse du titulaire sont à présenter (le nom du pays est à faire figurer dans la langue du texte). Le téléphone, le fax et l'e-mail peuvent être ajoutés, mais pas d'adresse de site internet.

Pour le fabricant responsable de la libération des lots, si différent, le nom et l'adresse sont également demandés (le nom du pays est à faire figurer dans la langue du texte), mais pas le téléphone, le fax ou l'e-mail.

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Pour les spécialités engagées dans une procédure européenne, les différents noms de la spécialité en langue locale et le pays correspondant doivent figurer ici.

Selon le Template européen annoté, ces données sont à présenter de la manière suivante dans le cas où plusieurs pays ont attribué le même nom :
Pays 1, Pays 2, Pays 3 : < Nom 1 >
Pays 4, Pays 5 : < Nom 2 >

A noter que, dans les notifications françaises correspondantes, la mention « conformément à la réglementation en vigueur » apparaît généralement à ce niveau.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

Cette rubrique est à compléter sur les notices commercialisées.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Des phrases types sont proposées pour compléter cette rubrique, le cas échéant.

Informations Internet

La mention suivante est à faire figurer :

• *Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'AFSSAPS (France).*

Le Template européen prévoit également cette section, en mentionnant le nom de l'Agence du pays concerné.

Informations réservées aux professionnels de santé

Si nécessaire, cette rubrique est à compléter avec des informations destinées aux professionnels de santé, relatives par exemple au mode d'utilisation, précédées de la phrase type suivante :

• Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Le Template européen annoté évoque la possibilité de fournir à ce niveau le RCP complet.

Autres

Le cas échéant, cette rubrique est à compléter avec diverses informations complémentaires en fonction de la classe auquel le médicament appartient :

<<Conseil d'éducation sanitaire : >> Les conseils d'éducation sanitaire sont des recommandations à visée de santé publique, concernant certaines classes de médicaments comme par exemple les antibiotiques, certains contraceptifs, certains médicaments indiqués dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière, de l'alopecie, etc.

<<Livret patient :>> Pour certaines maladies (Maladie d'Alzheimer, Hépatites virales, ...), un livret patient peut être délivré avec le traitement, afin de faciliter le dialogue entre le patient et les soignants.

<<Programme de prévention de la grossesse :>> Certains médicaments à caractère tératogène, comme c'est le cas pour l'isotrétinoïne, nécessitent la diffusion d'outils d'information et d'éducation particuliers (formulaire d'accord de soins et de contraception, brochure d'information...), qui sont à présenter dans cette section.

<<Carnet de suivi :>> Un carnet de suivi individuel peut être proposé au patient lors d'un traitement par certaines classes de médicaments (notamment les antivitaminés K). Celui-ci rassemble les données indispensables à la compréhension et au suivi du traitement (les résultats d'INR dans le cas de traitement par antivitaminés K), et répond à quelques questions pratiques.

A noter enfin que, conformément au chapitre 7 du volume 2A du NTA, des informations supplémentaires de la « Blue-Box » s'appliquent à la notice. Certains pays requièrent en effet des informations spécifiquement nationales au niveau de certaines sections (notamment la dernière section).

ANNEXE II

Cette annexe comportant les sections A, B et C est prévue par le Template de l'AFSSAPS. Dans le cadre d'une procédure centralisée, elle est complétée par l'EMA à la fin de la procédure. Elle renseigne entre autres sur le site de fabrication, le statut légal et différentes mesures à prendre concernant le médicament.

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Cette section concerne les produits biologiques. Elle renseigne sur le nom du fabricant de la substance active d'origine biologique avec ses coordonnées complètes (adresse, code postal, ville, pays, voire téléphone, fax et e-mail).

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Cette section indique le nom du fabricant libérateur et ses coordonnées complètes (adresse, code postal, ville, pays, voire téléphone, fax et e-mail).

Cette sous-section est toujours documentée.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

B.1. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation imposées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Cette sous-section est à remplir selon la classification du médicament (voir Conditions de prescription et de délivrance), soient :

- Médicament soumis à prescription médicale, ou en pratique Liste I ou Liste II.
- Médicament soumis à prescription médicale restreinte.
- Médicament non soumis à prescription médicale.

B.2. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament

Selon le Template européen, cette section concerne les mesures de sécurité éventuelles autres que celles déjà spécifiées dans le RCP. Si ceci n'est pas applicable, il convient d'indiquer la phrase type :

• Sans objet.

B.3. Autres conditions

Cette section concerne d'autres mesures portant sur le système de pharmacovigilance, le plan de gestion de risque et le PSUR, le cas échéant. Si ceci n'est pas applicable, il convient d'indiquer la phrase type :

• Sans objet.

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lorsque cela est applicable, il est demandé au titulaire de l'AMM de mener à son terme un programme d'études établi dont les résultats serviront de base pour la réévaluation annuelle du rapport bénéfice / risque.

A défaut d'obligations spécifiques, la mention *Sans objet* est à faire figurer.

D. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Cette section reprend la formule qualitative et quantitative du médicament en termes d'excipients.

Liste des référentiels utiles pour la rédaction des annexes

Annexe I – RCP

Au niveau français :

- Recommandations relatives à la rédaction des projets d'annexes de l'AMM (Modèle/ Feuille de style) édités par l'AFSSAPS en mai 2007.

Au niveau européen :

- QRD annotated Template pour lequel deux trames existent : l'une utilisée pour la procédure de reconnaissance mutuelle, la procédure décentralisée et la procédure « referral » et l'autre utilisée pour la procédure centralisée.¹
- Guideline on Summary of Product Characteristics, Rev 2, September 2009 (entrant en application en mai 2010)

Annexe IIIA – Etiquetage

Au niveau français :

- Code de la santé publique (CSP), article R5121-138 pour les produits mentionnés à l'article L5121-8²,
- Recommandations relatives à la rédaction des projets d'annexes de l'AMM (Modèle/ Feuille de style) édités par l'AFSSAPS en mai 2007.

Au niveau européen :

- QRD annotated Template,
- Directive 2001/83/CE, titre V.

Annexe IIIB – Notice

Au niveau français :

- Code de la Santé Publique, articles R5121-147 à R5121-149,
- Recommandations relatives à la rédaction des projets d'annexes de l'AMM (Modèle/ Feuille de style), édités par l'AFSSAPS en mai 2007,
- Conseils pour l'élaboration des notices destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité, édités par l'AFSSAPS en juillet 2009.

Au niveau européen :

- QRD annotated Template,
- Directive 2001/83/CE, titre V,
- Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use, rev.1, 12/01/2009.

1. Le QRD annotated Template utilisé pour la procédure centralisée est en cours de révision (en particulier pour l'annexe IIIB). Un draft en date du 23 février 2010 est disponible sur le site de l'EMA.

2. Bien que non définies dans les templates de l'AFSSAPS, des règles d'étiquetage sont également définies dans le CSP pour les autres types de médicaments (à base de plantes, contenant des radionucléides, en ATU, etc.).

Responsable de la publication

S. RAKOTOMANGA, Dr. ès sciences pharmaceutiques

s.rakotomanga@medibridge.fr

Energy 4 - 34 av. de l'Europe - BP 136 - 78148 Vélizy Cedex

tél +33 (0) 1 39 45 60 00 - fax +33 (0) 1 39 46 36 60

www.medibridge.fr

medi  bridge