

## Guidance pour les variations de type II impliquant une révision des sections RCP 4.6, 5.3 et 6.6

### Introduction

En tenant compte des remarques similaires récurrentes qui ont été formulées concernant les demandes de variation de type II impliquant une révision des sections RCP 4.6 et 5.3 ces derniers mois, une guidance plus détaillée est maintenant fournie sur les exigences du dossier non clinique et sur la formulation des sections RCP 4.6, 5.3 et 6.6 et de la notice (évaluation du risque environnemental).

On s'attend à ce que l'application de cette guidance évite des retards futurs dans l'octroi d'une approbation pour les variations de type II impliquant des mises à jour des sections du RCP mentionnées ci-dessus.

### Exigences du dossier

La Notice To Applicants Volume 2B prévoit les dispositions suivantes pour les demandes de variation conformément à la Réglementation 1084/2003/CE et à la Réglementation 1085/2003/CE (extrait du NTA Vol.2B):

Les demandes de variation de type II et leur documentation de support – le cas échéant – doivent être présentées comme suit (liste non exhaustive dépendant de la portée de la variation et des données de support):

**Module 2 :**

Comme mentionné dans la Réglementation relative aux variations, **toute variation de type II doit être accompagnée de mises à jour de Récapitulatifs/Résumés ou d'addenda pertinents** (même si une variation est soumise à la demande de l'Autorité compétente/du CHMP). Les détails et la signature de l'expert doivent être fournis à part dans le Module 1.4.

**Module 3, 4, 5 :**

Les données de support doivent être comprises dans les Modules appropriés 3, 4 et/ou 5 et conformément à la structure EU-CTD.

Par conséquent, pour les variations de type II impliquant des modifications du RCP se rapportant aux données non cliniques, un récapitulatif non clinique conforme aux exigences exposées à l'Annexe I à la Directive 2001/83/CE telle qu'amendée, doit être soumis dans le Module 2 avec des données de support comprises dans le Module 4.

C'est particulièrement important lorsque :

- Des nouvelles données non cliniques sont introduites
- Des données non cliniques sont rapportées dans la section 5.3 qui était indiquée avant comme « sans objet ».

# RCP

## Section 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Cette section doit être formulée en tenant compte des recommandations émises dans :

- la Guideline de l'EMA relative à l'évaluation du risque de médicaments sur la reproduction humaine et l'allaitement: from data to labeling (EMA/CHMP/203927/2005; July 2008),



data to labeling

et

- la Guideline révisée relative au résumé des caractéristiques du produit (RCP) (EU Volume



SmPC Guideline

2C Notice to Applicants, September 2009).

De manière plus spécifique, la Guideline relative au résumé des caractéristiques du produit (RCP) (EU Volume 2C Notice to Applicants, September 2009) prévoit les dispositions suivantes (extraits de la guideline):

En cas de contre-indication, cela doit être compris dans la section 4.3.

### ***Femmes en âge de procréer / Contraception masculine et féminine***

Des recommandations relatives à l'utilisation du médicament chez les femmes en âge de procréer y compris la nécessité de tests de grossesse ou de mesures contraceptives, doivent être émises **le cas échéant**. Lorsqu'une contraception efficace est requise pour des patients ou des partenaires de patients durant un traitement ou pour une période définie avant le début ou la fin d'un traitement, la justification doit être incluse dans cette section. **Si des mesures contraceptives sont recommandées, il doit également y avoir une référence croisée à la section 4.5 (et éventuellement 4.4) en cas d'interaction avec des contraceptifs oraux.**

### **Grossesse**

En général, les données cliniques et non cliniques doivent être suivies par des recommandations.

**En ce qui concerne les données non cliniques,**

- seules les conclusions** des études de toxicité sur la reproduction doivent être incluses dans cette section. Des **détails supplémentaires doivent être fournis dans la section 5.3.**

**En ce qui concerne les données cliniques,**

- la section doit comprendre des informations exhaustives sur des événements indésirables pertinents mis en évidence chez l'embryon, le fœtus, les nouveau-nés ou les femmes enceintes, le cas échéant. La fréquence de tels événements (par exemple la fréquence de malformations congénitales) doit être spécifiée, si elle est disponible.
- la section doit spécifier l'étendue de l'expérience humaine si aucune réaction indésirable n'a été rapportée durant la grossesse.

**En ce qui concerne les recommandations :**

- Des recommandations relatives à l'utilisation du médicament durant les différentes périodes de la gestation, y compris la/les raison(s) de ces recommandations, doivent être émises.
- Des recommandations pour la gestion de l'exposition durant la grossesse le cas échéant (y compris un monitoring spécifique pertinent tel qu'une échographie fœtale, une surveillance biologique ou clinique spécifique du fœtus ou du nouveau-né) doivent être formulées.

**Des références croisées peuvent être incluses dans les sections 4.3, 4.4 et 4.8, le cas échéant.**

Les exemples de formulations concernant la grossesse telles qu'incluses dans la Guideline de l'EMA relative à l'évaluation du risque de médicaments sur la reproduction humaine et l'allaitement : from data to labeling (EMA/CHMP/203927/2005; July 2008) doivent également être utilisés. Pour des exemples de formulations dans toutes les

langues nationales, voir :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000267.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800b378b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000267.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800b378b)

Appendix I - Statements  
for use in Section 4.6  
'Pregnancy and lactation' of  
SmPC

EN = English GO

01/07/2008 04/11/2009

### **Allaitement**

Si disponibles, **des données cliniques** doivent être mentionnées (nouveau-nés allaités exposés) comme les conclusions d'études cinétiques (concentrations plasmatiques chez les nourrissons, transfert de la substance active et/ou de son/ses métabolite(s) dans le lait humain...). Les informations relatives aux réactions indésirables consécutives à l'allaitement des nouveau-nés doivent être incluses, si disponibles.

**Les conclusions d'études non cliniques** relatives au transfert de la substance active et/ou de son/ses métabolite(s) dans le lait doivent être mentionnées, uniquement si aucune donnée humaine n'est disponible.

Il faut formuler des **recommandations** pour arrêter ou continuer l'allaitement et/ou arrêter ou continuer le traitement dans des cas où le traitement ou l'interruption de l'allaitement est recommandé, et la raison doit en être donnée.

Les exemples de formulations concernant l'allaitement telles qu'incluses dans la Guideline de l'EMA relative à l'évaluation du risque de médicaments sur la reproduction humaine et l'allaitement : from data to labeling (EMEA/CHMP/203927/2005; July 2008) doivent également être utilisés. Pour des exemples de formulations dans toutes les langues nationales, voir :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000267.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800b378b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000267.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800b378b)

Appendix I - Statements  
for use in Section 4.6  
'Pregnancy and lactation' of  
SmPC

EN = English GO

01/07/2008 04/11/2009

### **Fécondité**

Les principales informations sur les éventuels effets du médicament sur la fertilité masculine et féminine doivent être incluses dans la section 4.6.

Cette section doit inclure :

- Des **données cliniques** si disponibles.
- Des **conclusions pertinentes d'études de toxicité non cliniques**, si disponibles. **D'autres détails doivent être inclus dans la section 5.3.**
- Des **recommandations** pour l'utilisation du médicament lorsque la grossesse est envisagée mais que la fertilité peut être affectée par le traitement.

**Des références croisées peuvent être incluses dans la section 4.3, le cas échéant.**

**S'il n'existe aucune donnée relative à la fertilité, cela doit alors être clairement stipulé.**

## **Section 5.3 Données de sécurité précliniques**

Cette section doit être formulée conformément aux recommandations de la Guideline révisée relative au résumé des caractéristiques du produit (RCP) (EU Volume 2C Notice to Applicants, September 2009).

De manière plus spécifique, la Guideline relative au résumé des caractéristiques du produit (RCP) (EU Volume 2C Notice to Applicants, September 2009) prévoit les dispositions suivantes (extraits de la guideline):

Des informations doivent être données sur tout **résultat d'un essai non clinique qui pourrait être important pour le prescripteur**, afin de reconnaître le **profil de sécurité du médicament utilisé pour l'/les indication(s) autorisée(s)**, et qui n'est pas déjà inclus dans **d'autres sections pertinentes du RCP.**

Si les résultats des études non cliniques ne s'ajoutent pas aux informations requises par le prescripteur, ces résultats (soit positifs ou négatifs) ne doivent alors pas être répétés dans le RCP.

Les résultats de l'essai non clinique doivent être décrits brièvement avec des **formulations qualitatives** telles qu'exposées dans l'exemple suivant:

- *Les données non cliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme sur base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité de doses répétées, génotoxicité, carcinogénèse et de toxicité sur la reproduction et le développement.*
- *Dans les études non-cliniques, des effets ont été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment en excès par rapport à l'exposition humaine maximale, indiquant peu de pertinence pour l'utilisation clinique.*
- *Les réactions indésirables non observées dans des études cliniques, mais décelées chez des animaux à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique et avec une éventuelle pertinence pour l'utilisation clinique étaient les suivantes : ... .*

**Les résultats d'études non cliniques pertinents pour une utilisation pédiatrique**, y compris ceux issus d'études chez des jeunes animaux, et d'études péri- ou post-natales doivent être **présentés avec une discussion de leur pertinence clinique, sous un sous-titre si nécessaire.**

**<Evaluation du risque environnemental (ERA)>**

Si nécessaire, des conclusions sur l'évaluation du risque environnemental du produit doivent être incluses, avec une **référence à la section 6.6.**

## Rapportage sur l'évaluation du risque environnemental : RCP Section 6.6 et notice

### **RCP Section 6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments et lors de toute autre manipulation du produit**

La partie de cette section liée à l'évaluation du risque environnemental doit être formulée en tenant compte des recommandations émises dans:

- la Guideline relative à l'évaluation du risque environnemental du médicament à usage



ERA

humain (EMEA/CHMP/SWP/4447/00) , et

- la Guideline révisée relative au résumé des caractéristiques du produit (RCP) (EU Volume



SmPC Guideline

2C Notice to Applicants, September 2009).

De façon plus spécifique, la Guideline relative au résumé des caractéristiques du produit (RCP) (EU Volume 2C Notice to Applicants, September 2009) prévoit les dispositions suivantes (extraits de la guideline):

**S'il y a lieu pour le produit, les instructions d'élimination** doivent être incluses dans cette section.

**Lorsque des précautions particulières de manipulation et d'élimination de certains produits** tels que les cytotoxiques et certains produits biologiques ou déchets dérivés de ceux-ci **sont recommandées**, par ex. dans le cas de produits contenant des organismes vivants, celles-ci doivent être indiquées dans cette section, tout comme, le cas échéant, l'élimination d'objets qui entrent en contact avec le produit, tels que des couches, ou des cuillères utilisées pour administrer des vaccins oraux. Le cas échéant, une **référence croisée aux conclusions relatives à l'évaluation du risque environnemental décrite à la section 5.3** peut être incluse.

Le cas échéant, par exemple pour les cytotoxiques, la **formulation standard** suivante doit être incluse : « **Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.** »

S'il n'y a pas d'utilisation ou d'instructions de manipulation particulières pour le pharmacien ou d'autres professionnels des soins de santé, la formulation standard « *Pas d'exigences particulières.* » doit être incluse.

En cas de contre-indication, cela doit être inclus dans la section 4.3.

### **Notice**

En ce qui concerne la notice, la Guideline relative à l'évaluation du risque environnemental du médicament à usage humain (EMA/CHMP/SWP/4447/00) prévoit les dispositions suivantes (extraits de la guideline)

Afin d'améliorer la protection de l'environnement, il est recommandé que – même pour les médicaments qui ne requièrent pas d'élimination ou de mesures particulière – les notices incluent la formulation générale suivante :

*« Ne pas jeter les médicaments au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer des médicaments qui ne sont plus requis. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement. »*

Un étiquetage supplémentaire doit être employé uniquement lorsque cela se justifie (par ex. pour des préparations d'isotopes radioactifs ou des médicaments concentrés dans des dispositifs) au quel cas les mesures à prendre doivent être pratiques et réalistes vu l'utilisation prévue du produit.