



**Les autorités belges et luxembourgeoises de santé publique ont assorti la mise sur le marché de médicaments contenant des rétinoïdes oraux de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Grand-Duché de Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace des médicaments contenant des rétinoïdes oraux. (RMA version 11/2018)**

Bruxelles, date de la poste

## Communication directe aux professionnels de la santé

### Rétinoïdes (acitrétine▼, adapalène, bexarotène, isotrétinoïne▼ et trétinoïne)\* – informations actualisées sur la tératogénicité et les troubles neuropsychiatriques

\* Un tableau reprenant tous les médicaments contenant des rétinoïdes couverts par le présent courrier est joint en annexe (tableau I)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Chers professionnels de la santé,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA : European Medicines Agency), l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et la Direction de la Santé au Luxembourg, nous souhaitons vous informer de ce qui suit :

#### *Résumé*

#### **Tératogénicité**

- Les rétinoïdes oraux sont hautement tératogènes et ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.
- Les rétinoïdes oraux que sont l'acitrétine et l'isotrétinoïne doivent être utilisés conformément aux conditions définies dans un Programme de Prévention des Grossesses (PPG) chez toutes les femmes en âge de procréer.
- Discutez avec vos patientes des risques liés aux médicaments oraux contenant des rétinoïdes avant de prescrire de l'acitrétine et de l'isotrétinoïne. Utilisez pour ce faire un matériel éducatif actualisé et simplifié.
- Par mesure de précaution, les rétinoïdes topiques sont également contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez celles qui envisagent une grossesse.

## Troubles neuropsychiatriques

- Des cas de dépression, de dépression aggravée, d'anxiété et de modifications de l'humeur ont été rarement rapportés chez des patients prenant des rétinoïdes oraux.
- Informez les patients sous rétinoïdes oraux qu'ils peuvent présenter des modifications de l'humeur et/ou du comportement et qu'ils doivent, ainsi que leur famille, y être attentifs et consulter leur médecin le cas échéant.
- Surveillez tous les patients traités par rétinoïdes oraux afin de détecter tout signe et symptôme de dépression, et orientez le patient vers un traitement approprié, si nécessaire. Une prudence particulière s'impose chez les patients ayant des antécédents de dépression.

### *Informations générales sur la problématique de sécurité*

Les médicaments contenant des rétinoïdes sont disponibles sous forme orale et topique et sont utilisés couramment pour traiter diverses formes d'acné, l'eczéma sévère chronique des mains réfractaire aux corticostéroïdes, les formes sévères de psoriasis et les troubles sévères de la kératinisation. La trétinoïne peut également être utilisée pour traiter la leucémie promyélocytaire, et le bexarotène est utilisé dans le traitement des manifestations cutanées du lymphome cutané T au stade avancé.

À la suite d'une revue approfondie de toutes les données pertinentes, le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) a renforcé les informations fournies aux patients et aux professionnels de la santé sur la tératogénicité et les troubles neuropsychiatriques (via les informations sur le produit et le matériel éducationnel).

### **Risque tératogène**

Les rétinoïdes oraux (acitrétine, bexarotène, isotrétinoïne et trétinoïne) sont hautement tératogènes.

Chez les femmes en âge de procréer, l'utilisation de l'acitrétine et de l'isotrétinoïne doit respecter les conditions définies par le programme de prévention des grossesses (PPG). Concernant la bexarotène et la trétinoïne orale, compte tenu des indications oncologiques relevant d'une prise en charge spécialisée en milieu hospitalier et au vu de la population cible, il est estimé que les mesures actuelles en vigueur sont appropriées et que la mise en œuvre d'un PPG n'est donc pas nécessaire.

Cette revue a également évalué les données disponibles sur la sécurité des rétinoïdes topiques (adapalène, isotrétinoïne et trétinoïne) chez la femme enceinte. Les données montrent que l'exposition systémique après application topique est négligeable, et qu'il est peu probable que ces produits exposent le fœtus à des effets indésirables. Néanmoins, il est aussi établi que les humains sont parmi les espèces les plus sensibles à la toxicité des rétinoïdes. Dès lors, une approche prudente est préférable et l'utilisation des rétinoïdes topiques doit être contre-indiquée pendant la grossesse et chez les femmes envisageant une grossesse.

## Troubles neuropsychiatriques

Des cas de dépression, de dépression aggravée, d'anxiété et de modifications de l'humeur ont été rapportés chez des patients traités par rétinoïdes oraux. Les données probantes disponibles issues de la littérature publiée et les cas individuels rapportés mettent en évidence des résultats d'études contradictoires et les études publiées présentent une série de limitations. Dès lors, il n'a pas été possible d'identifier une augmentation évidente du risque des troubles psychiatriques chez les

personnes traitées par rétinoïdes oraux, comparativement aux personnes non traitées. De plus, il a été établi que les patients souffrant d'affections cutanées sévères sont eux-mêmes exposés à un risque accru de troubles psychiatriques. Il est recommandé d'informer les patients traités par rétinoïdes oraux de leur la possibilité qu'ils présentent des modifications de l'humeur et du comportement, et de la nécessité de consulter leur médecin le cas échéant. Tout patient présentant des signes de dépression doit être orienté vers un traitement approprié, si nécessaire. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par rétinoïdes oraux qui ont des antécédents de dépression ; et tous les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de dépression.

Cette revue a également évalué les données disponibles sur les rétinoïdes topiques (adapalène, isotrétinoïne et trétinoïne). Les données confirment que l'exposition systémique après application topique est négligeable, et qu'il est donc peu probable d'entraîner un risque de troubles psychiatriques.

Les informations sur le produit ont été mises à jour afin d'inclure les résultats de cette revue. Le matériel éducationnel (RMA ou Risk Minimisation Activities) pour les rétinoïdes oraux (acitrétine, isotrétinoïne) a aussi été mis à jour suite aux recommandations du PRAC.

Cette information fait partie du plan de gestion des risques en Belgique et au Grand-Duché de Luxembourg, qui met du matériel d'information à la disposition des professionnels de la santé. Ces activités additionnelles de minimisation des risques ont pour but une utilisation sûre et efficace des médicaments contenant des rétinoïdes oraux. Le but de ce matériel est de s'assurer que les professionnels de la santé et les patientes soient informés des risques associés aux rétinoïdes oraux (acitrétine et isotrétinoïne) chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer et que les mesures nécessaires soient prises afin de minimiser ces risques.

Ce matériel contient :

1. Des informations destinées aux professionnels de la santé
  - Liste des points à vérifier par le médecin / Formulaire d'accord de soins de prescription aux patientes
2. Des informations destinées aux patientes
  - Une carte pour la patiente (à l'intérieur de la boîte des médicaments contenant des rétinoïdes oraux).

Vous pouvez télécharger et imprimer le matériel éducationnel via le site de l'AFMPS : [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be)

→ Cadre (en haut) « Information pour le professionnel » → Matériels RMA approuvés

Les professionnels de la santé qui désirent obtenir une version imprimée de ce matériel éducationnel devront contacter les titulaires de médicaments contenant des rétinoïdes oraux. Vous trouverez les données de contact dans le tableau ci-après.

### ***Appel à la notification des effets indésirables***

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché souhaitent rappeler aux médecins l'importance de signaler les effets indésirables suspectés après l'utilisation de médicaments contenant des rétinoïdes, afin de faciliter la surveillance continue du rapport bénéfice/risque de ces médicaments. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous).

#### **Spécifiquement pour la Belgique :**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de médicaments contenant des rétinoïdes à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, [www.afmps.be](http://www.afmps.be). La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS - Division Vigilance - Eurostation II- Place Victor Horta 40/40- 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528 40 01, ou encore par email à [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be)

#### **Spécifiquement pour le Luxembourg :**

Les effets indésirables présumés sont à notifier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine, Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie, Hôpital Central 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CO 60034, F-54035 Nancy Cedex

Fax : +33 3 83 32 33 44

E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

Ou à

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg

Fax : +352 2479 5615

E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance des sociétés concernées (Voir tableau I).

Les médicaments contenant des rétinoïdes oraux (acitrétine et isotrétinoïne) font l'objet d'une surveillance supplémentaire au sein de l'UE ; une étude de sécurité post-autorisation est réalisée en vue d'évaluer dans quelle mesure les professionnels de la santé et les patients respectent le programme de prévention des grossesses (PPG).

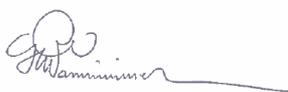
**Point de contact des firmes**

Pour toute question concernant l'utilisation de médicaments contenant des rétinoïdes, vous pouvez contacter le service d'information médicale des sociétés responsables mentionnées dans le table I.

Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS et de la Direction de la Santé au Luxembourg et en collaboration avec les titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Meilleures salutations,

Dr. Hans Warrinnier  
Directeur médical  
NV Roche SA



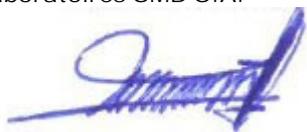
Dr. Olivier Vandeputte  
Regulatory Affairs Risk  
Manager  
Meda Pharma & Mylan  
bvba/sprl  
po Phn. Michel De Cuyper



Lies Paepen  
Head Regulatory & Medical  
Affairs Benelux  
Galderma Benelux B.V.



Dr. Lucas Fotsing  
EU QPPV & API Manager  
Laboratoires SMB S.A.



Ann Osselaere  
Drug Safety Manager  
EG SA



Dr. Arne Pigorsch  
Team Leader Regulatory  
Affairs  
CHEPLAPHARM Arzneimittel  
GmbH  
Bahnhofstr. 1a,  
17498 Mesekenhagen  
Germany

i.A. 

Martine Suckers  
QRVI manager  
Pierre-Fabre (Santé) Benelux



Karen Buekers  
Regulatory Affairs Manager  
Benelux  
Eisai SA



Kuo-Wei Chan PV local  
contact  
Belgique/Luxembourg  
Aurobindo Pharma B.V.



**Tableau 1** : Liste des titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché, produits concernés et donnés de contact

<b>Firme</b>	<b>Produit</b>	<b>Pharmacovigilance</b>	<b>Informatie médicale</b>
NV Roche SA	Roaccutane ▼ (isotrétinoïne) 10 mg capsules molles Roaccutane ▼ (isotrétinoïne) 20 mg capsules molles	Département de Pharmacovigilance Rue Dante 75 B-1070 Bruxelles Tel.: +32 2 525 82 99 Fax : +32 2 525 84 66 E-mail : <a href="mailto:brussels.drug_safety@roche.com">brussels.drug_safety@roche.com</a>	Département d'Information Médicale Rue Dante 75 B-1070 Bruxelles Tel.: +32 2 525 82 99 Fax : +32 2 525 84 66 E-mail : <a href="mailto:brussels.medinfo@roche.com">brussels.medinfo@roche.com</a>
Meda Pharma s.a. (Mylan bvba/sprl)	Treclinax (trétinoïne) 10 mg/g + 0,25 mg/g gel	<a href="mailto:Phv.belgium@mylan.be">Phv.belgium@mylan.be</a> Tel.: +32 2 658 61 00 Fax: + 32 2 658 61 10	<a href="mailto:qa@mylan.be">qa@mylan.be</a> Tel.: +32 2 658 61 00
Galderma Benelux BV	Differin (adapalène) 0,1% crème, Differin (adapalène) 0,1 % gel, Epiduo (adapalène, benzoyl peroxyde) 0,1% / 2,5% gel, Epiduo Forte (adapalène, benzoyl peroxyde) 0,3% / 2,5% gel	<a href="mailto:Medical.benelux@galderma.com">Medical.benelux@galderma.com</a> Tel.: +32 3 897 1900	<a href="mailto:Medical.benelux@galderma.com">Medical.benelux@galderma.com</a> Tel.: +32 3 897 1900
Laboratoires SMB s.a.	Isosupra ▼ (isotrétinoïne) 8 mg gélules Isosupra ▼ (isotrétinoïne) 16 mg gélules	<a href="mailto:dptpharmacovigilance@smb.be">dptpharmacovigilance@smb.be</a> Tel.: +32 2 412 09 50 Fax : +32 2 412 09 69	<a href="mailto:dptpharmacovigilance@smb.be">dptpharmacovigilance@smb.be</a> Tel.: +32 2 412 09 50 Fax : +32 2 412 09 69
EG SA	Isotretinoïne EG ▼ (isotrétinoïne) 10 mg capsules molles Isotretinoïne EG ▼ (isotrétinoïne) 20 mg capsules molles	<a href="mailto:phvig@eg.be">phvig@eg.be</a> Tel.: +32 2 479 78 78 Fax : +32 2 479 45 45	<a href="mailto:medical.information@eg.be">medical.information@eg.be</a> Tel.: +32 2 479 78 78 Fax : +32 2 479 45 45
Pierre-Fabre Benelux	Isocural ▼ (isotrétinoïne) 5 mg capsules molles Isocural ▼ (isotrétinoïne) 10 mg capsules molles Isocural ▼ (isotrétinoïne) 20 mg capsules molles Isocural ▼ (isotrétinoïne) 40 capsules molles	<a href="mailto:Vigilance.benelux@pierre-fabre.com">Vigilance.benelux@pierre-fabre.com</a> Tel.: +32 471 51 33 31	<a href="mailto:infomed.benelux@pierre-fabre.com">infomed.benelux@pierre-fabre.com</a> Tel.: +32 471 51 33 31
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH	Vesanoid (trétinoïne) 10 mg capsules molles	<a href="mailto:drugsafety@cheplapharm.com">drugsafety@cheplapharm.com</a> Tel.: +49 3834 8539 - 329 Fax : +49 3834 8539 - 349	Tel.: +49 3834 8539 - 329
Eisai SA	Targretin (bexarotène) 75mg capsules molles	<a href="mailto:Safety_benelux@eisai.net">Safety_benelux@eisai.net</a> Tel.: +32 479 42 32 97	<a href="mailto:Medinfo_belgium@eisai.net">Medinfo_belgium@eisai.net</a> Tel.: +32 16 14 04 90

Aurobindo Pharma B.V.	Neotigason ▼ (acitrétine) 10 mg gélules Neotigason ▼ (acitrétine) 25 mg gélules	<a href="mailto:PharmacovigilanceBNL@aurobindo.com">PharmacovigilanceBNL@aurobindo.com</a> Tel : +32 471 20 87 17	<a href="mailto:PharmacovigilanceBNL@aurobindo.com">PharmacovigilanceBNL@aurobindo.com</a> Tel : +32 471 20 87 17
--------------------------	--	--	--

## **Annexe - Conditions du PPG pour les rétinoïdes oraux acitrétine et isotrétinoïne**

- Le Programme de prévention des grossesses (PPG) pour les rétinoïdes oraux a été simplifié et harmonisé afin de fournir des informations claires et concises tant aux professionnels de la santé qu'aux patients. Toute utilisation de l'acitrétine et de l'isotrétinoïne chez les patientes à risque de grossesse doit être effectuée dans le contexte du Programme de Prévention de la grossesse. Les conditions du Programme de Prévention de la grossesse requièrent que les prescripteurs s'assurent que chaque patiente comprend que les rétinoïdes oraux exposent le bébé à naître à un risque et que ces médicaments ne doivent donc pas se prendre pendant la grossesse ;
- La patiente doit utiliser une contraception efficace sans interruption pendant au moins 1 mois avant de commencer le traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement (pour l'acitrétine, pendant les 3 ans qui suivent l'arrêt du traitement) ;
- La patiente comprend la nécessité et accepte d'effectuer des tests de grossesse et de suivi réguliers, idéalement chaque mois pendant la durée du traitement et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement (pour l'acitrétine, les tests de grossesse seront effectués à intervalles de 1 à 3 mois pendant les 3 ans qui suivent l'arrêt du traitement) ;
- La patiente doit arrêter immédiatement de prendre l'acitrétine, ou l'isotrétinoïne si elle tombe enceinte ou si elle pense pouvoir l'être.