



RESEARCH GROUP

*Access to Care &
Therapy Optimisation*



**1ST ACTO SYMPOSIUM
"IMPROVING MEDICATION ADHERENCE: TAILORED
SOLUTIONS FOR SUCCESS »**

**Patient educational materials:
insights from EMA activities**

Prof. Jean-Michel Dogné

**Head of the Department of Pharmacy
PRAC effective member**

Phone: 0032 (0)81 724289 Fax: 0032 (0)81 724299 Mobile Phone: 0032 (0)471402170
E-mail: Jean-Michel.Dogne@unamur.be

Disclaimer

Although being a member of the PRAC of the European Medicines Agency and an expert at the Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP), my presentation might not be the view of the PRAC, the EMA, the FAMHP.

My presentation is a personal viewpoint and binds in no way the organisations mentioned before.



Content

- The EMA and the The PRAC
- Prescriber guide, patient alert cards and educational material
 - Regulatory requirements
 - Recent examples discussed at the PRAC, including implementation at the national level
 - DOACs
 - Isotretinoin
 - Valproic acid

How is the EMA organised?

**28+3 EEA Member States
+ 3,000 European experts**

Management Board

**EU institutions:
Commission - Parliament**

**Committee for Herbal
Medicinal Products
(CHMP)**

**EMA
Secretariat**

**Committee for
Veterinary Medicinal
Products
(CVMP)**

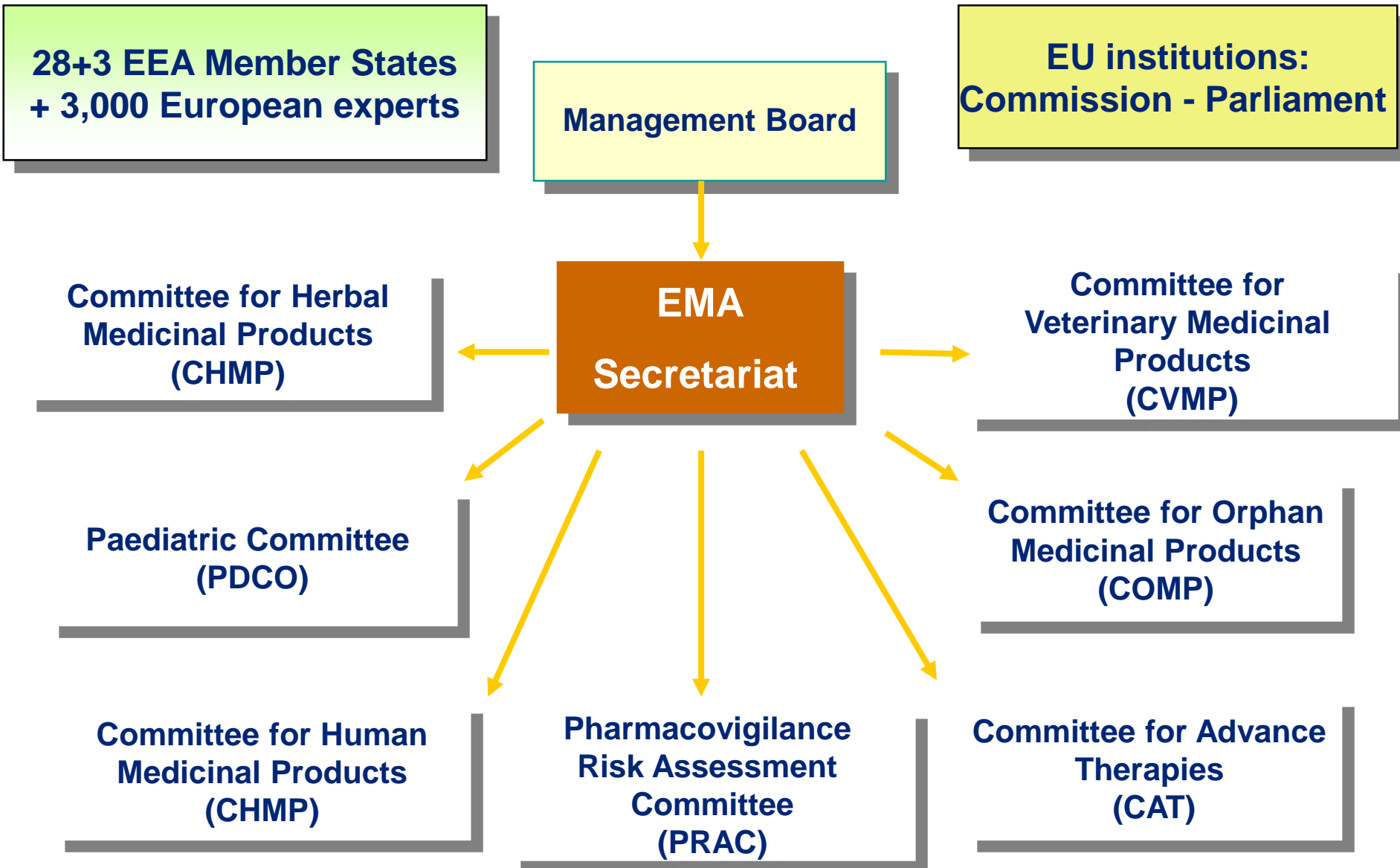
**Paediatric Committee
(PDCO)**

**Committee for Orphan
Medicinal Products
(COMP)**

**Committee for Human
Medicinal Products
(CHMP)**

**Pharmacovigilance
Risk Assessment
Committee
(PRAC)**

**Committee for Advance
Therapies
(CAT)**



PRAC

- Mandate of the PRAC
- All aspects of the risk management of the use of medicinal products including:
 - the detection, assessment, minimisation and communication relating to the risk of adverse reactions, having due regard to the therapeutic effect of the medicinal product,
 - the design and evaluation of post-authorisation safety studies and pharmacovigilance audit



Better vigilance for
public health protection

Overview of the new European Union
pharmacovigilance legislation

PRAC

Appointed by each Member State:



- 1 member + 1 alternate
- **28** + EEA countries non voting members



Appointed by the European Commission following a public call for expressions of interest:

- 1 patient organisations¹ rep + alternate
- 1 healthcare professionals¹ rep + alternate
- 6 members to ensure relevant expertise available

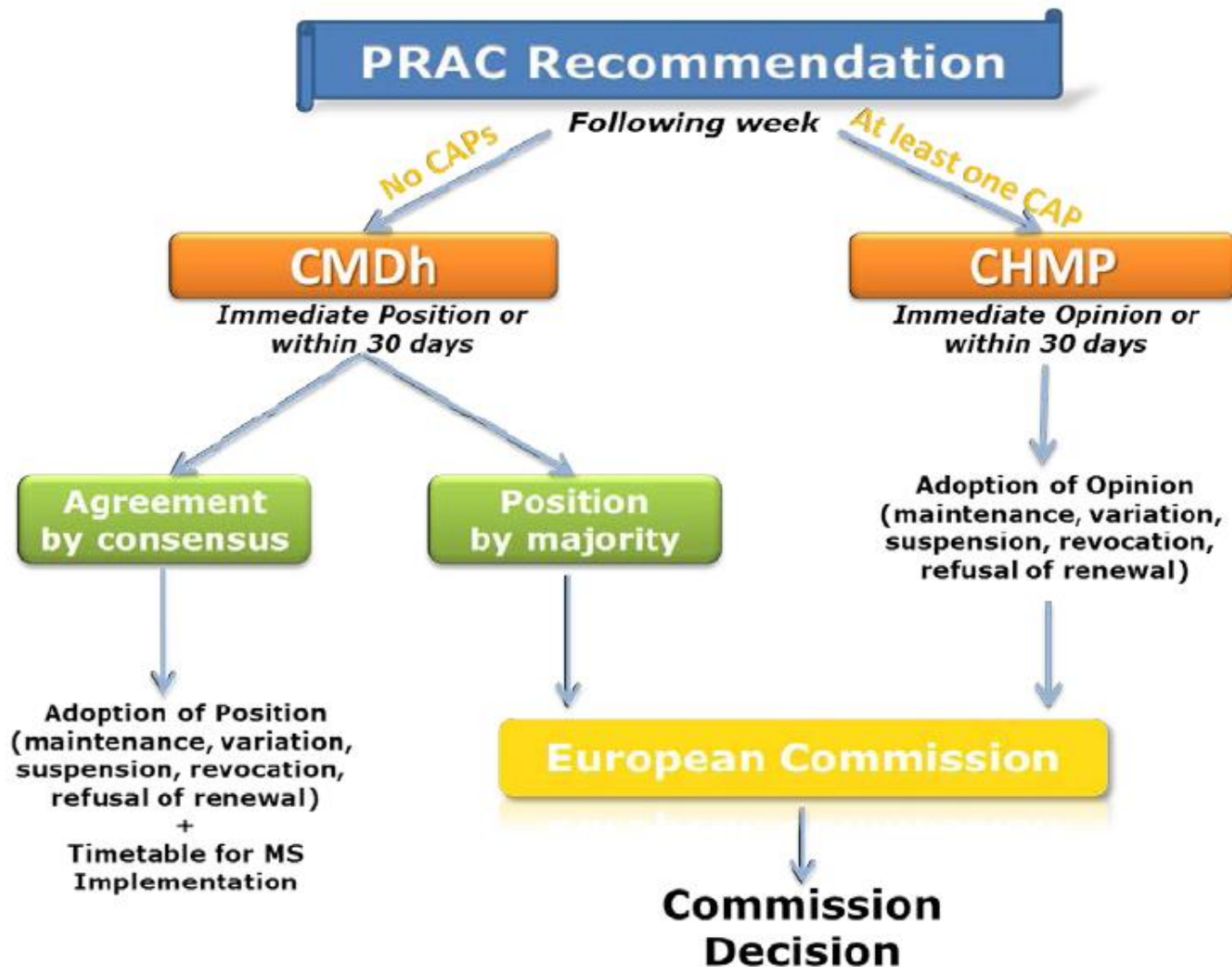
¹ *Criteria for involvement in EMA activities*

PRAC

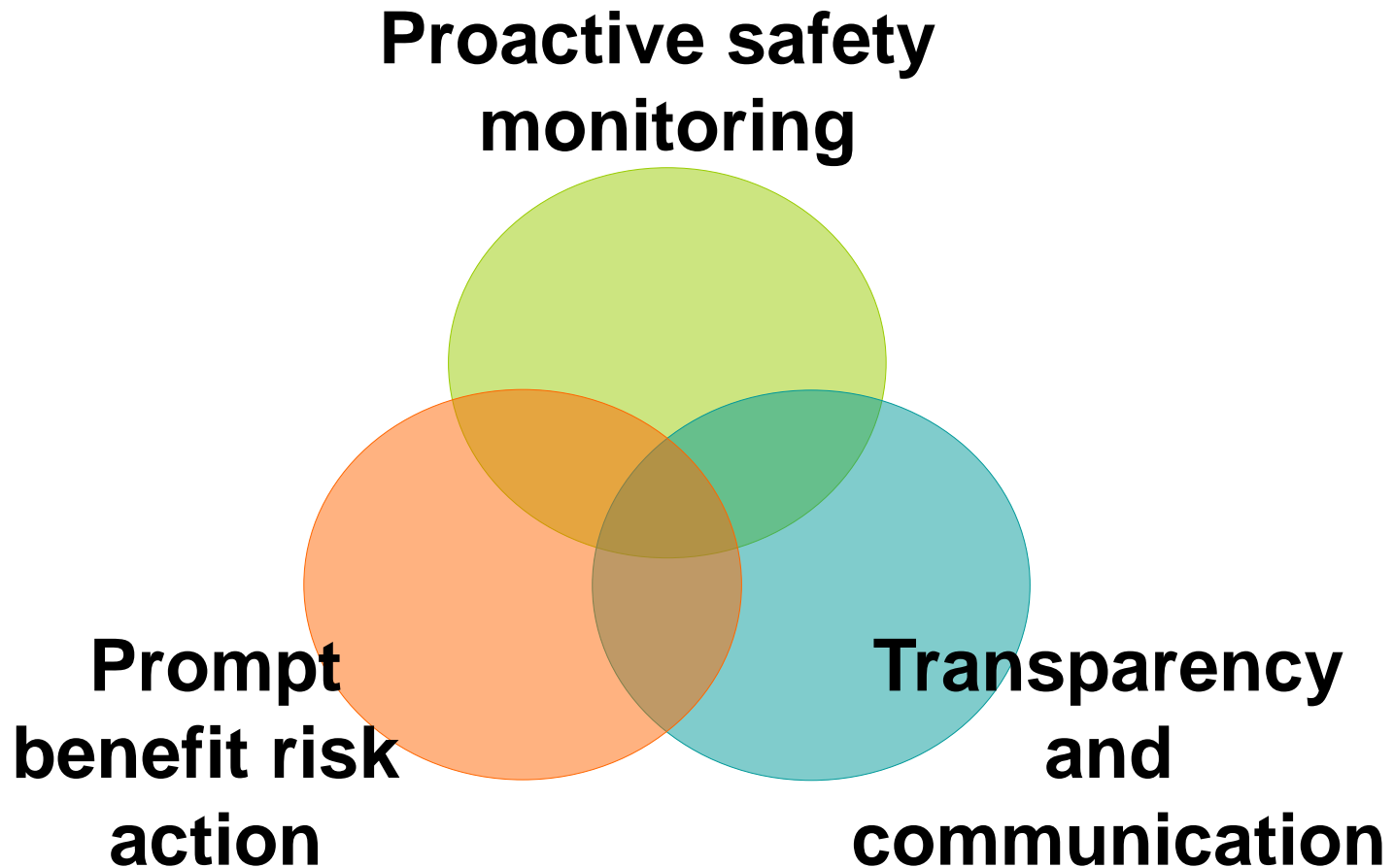
HCP and patient representatives



PRAC



PRAC's three public health pillars



PRAC's main goals

- **Proactively investigating drug safety**
 - filling knowledge gaps via post-authorisation studies, continuous signal detection
 - wider definition of ADR.
- **Responding to safety and benefit risk issues**
 - risk-proportionate decisions to rigorous timescales,
 - **risk minimization activities, including educational material**
 - effectiveness of risk minimisation.
- **Driving forward the new era in transparency**
 - real time access to information on PRAC activities.
- **Increasing involvement of stakeholders**
 - health professionals, patients and public

PRAC's transparency

■ More transparency...

EMA WEB site (PRAC)

- Current Content
- Description of the activities
- Members (CV + DoI)
- Meeting Calendar
- Agendas
- Minutes
- Highlights (includes triggering and recommendations on referrals)
- Recommendations



The screenshot shows the EMA PRAC website. On the left is a navigation menu with links to CHMP, PRAC (selected), Overview, Members, Meetings, Agendas, minutes and highlights, CVMP, COMP, HMPC, CAT, PDCO, and Working parties and other groups. The main content area is titled 'Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)' and includes a breadcrumb trail 'Home > Committees > PRAC'. It features an illustration of an eye with a globe as the iris. The text describes the PRAC's role in assessing and monitoring safety issues for human medicines. It mentions that PRAC's recommendations are considered by the CHMP and the CMDh. A link is provided to see the full overview of the PRAC's role. Below this is a section titled 'Composition' which states that members and alternates are nominated by EU Member States in consultation with the Agency's Management Board. It also mentions that the European Commission appoints two members and two alternates following consultation with the European Parliament. A final line states that the European Commission also appoints six independent scientific experts.



Content

- The EMA and the The PRAC
- Prescriber guide, patient alert cards and educational material
 - Regulatory requirements
 - Recent examples discussed at the PRAC, including implementation at the national level
 - DOACs
 - Isotretinoin
 - Valproic acid

[Pre-authorisation](#)[Post-opinion](#)[Post-authorisation](#)[What we publish](#)[Product information](#)[Scientific advice and
protocol assistance](#)[Support for early
access](#)[Adaptive pathways](#)[Scientific guidelines](#)[Innovation Task Force](#)[Supporting SMEs](#)
[▶ Home](#) | [▶ Human regulatory](#) | [▶ Pharmacovigilance](#) | [▶ Good pharmacovigilance practices](#)

Good pharmacovigilance practices

[✉ Email](#) [🖨 Print](#) [? Help](#) [🔄 Share](#)

Good pharmacovigilance practices (GVP) are a set of measures drawn up to facilitate the performance of pharmacovigilance in the European Union (EU). GVP apply to marketing-authorisation holders, the European Medicines Agency and medicines regulatory authorities in EU Member States. They cover medicines authorised centrally via the Agency as well as medicines authorised at national level.

Guideline on GVP

The guideline on GVP is divided into chapters that fall into two categories:

- ▶ modules covering major pharmacovigilance processes;
- ▶ product- or population-specific considerations.

Each chapter is developed by a team consisting of experts from the European Medicines Agency and from EU Member States.

The guideline on GVP is a key deliverable of the [2010 pharmacovigilance legislation](#).

Modules covering major pharmacovigilance processes

GVP modules I to XVI cover major pharmacovigilance processes and the development of this set of guidance is concluded. The module numbers XI, XII, XIII and XIV stay void, as their planned topics have been addressed by other guidance documents on the Agency's website (see 'Related links' box below Final GVP modules table).

8 December 2015
EMA/61341/2015

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)

Module XVI Addendum I – Educational materials

Draft finalised by the Agency in collaboration with Member States for submission to ERMS FG	24 March 2015
Draft agreed by the European Risk Management Strategy Facilitation Group (ERMS FG)	30 March 2015
Draft adopted by the Executive Director	18 April 2015
Released for public consultation	27 April 2015
End of consultation (deadline for comments)	30 June 2015
Revised draft finalised by the Agency in collaboration with Member States	17 November 2015
Revised draft agreed by ERMS FG	24 November 2015
Revised draft adopted by Executive Director as final	8 December 2015
Date for coming into effect	16 December 2015

Key concepts

- Educational programmes are
 - Additional risk minimisation measures (aRMM)
 - usually include educational material(s)
 - aimed to minimise an important risk and/or to maximise the risk-benefit balance of a medicinal product.
 - The content of any educational material should add rather than replicate SmPC and PL information.

Steps for implementation

- Recommended by the (PRAC) and endorsed by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) or the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human (CMDh),
- key elements of any educational material are agreed at EU level.
- Thereafter, drafts of the educational material(s) addressing the key elements should be submitted by the marketing authorisation holder to the competent authorities of Member States for assessment and then be implemented in Member States upon approval by the competent authorities.



Principles for educational materials

- The need for educational materials will be agreed during a regulatory procedure, at the moment of the initial marketing authorisation or in the post-authorisation phase.
- Any educational material should focus on the risk minimisation objectives.
- It should focus on the specific safety concerns and provide clear statements and concise messages describing actions to be taken in order to prevent and minimise these risks.
- It should not be combined with promotional materials for the marketing of the medicinal product.

Principles for educational materials

- The competent authority(ies) of the Member State(s) where the medicinal product is/will be marketed should review the national version of the educational material. Agreement should be reached before it is disseminated by the marketing authorisation holder at national level.
- When the need for educational material is agreed at EU level, the dissemination of the educational material is mandatory.
- The modalities for dissemination and the target audience are determined by the competent authority(ies) of (the) Member State(s).
- The marketing authorisation holder should provide a proposal of the target population of the material.

Content of the educational materials

- The scope of the information in the educational material should be limited to the key elements agreed at EU level. Additional information such as efficacy data, comparisons of safety with other medicinal products or statements which imply that the medicine is well tolerated or that adverse reactions occur with a low frequency should not be included.
- Referring to other medicinal products outside the scope of the educational material is not allowed.
- A statement encouraging the reporting of any suspected adverse reaction and the modalities to report in the competent authority of the Member State should be included.

Direct Oral Anticoagulants

- **UFH**

- Parenteral administration
- Frequent monitoring and dose adjustment
- HIT

- **LMWH**

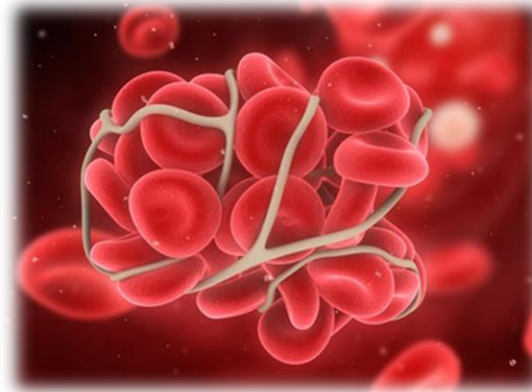
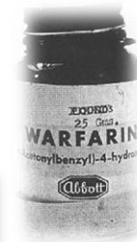
- Parenteral administration
- Weight adjusted titration



Qui va avoir sa petite piqûre ?

- **VKA**

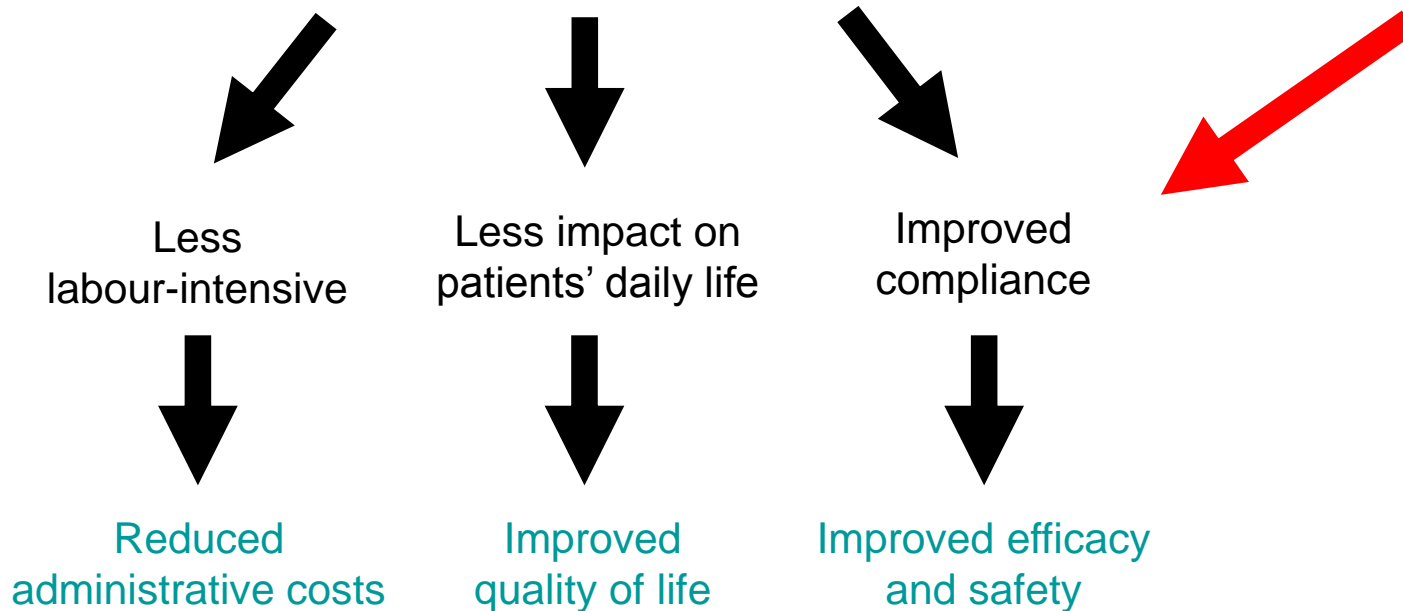
- Narrow therapeutic range
- Food and drugs interactions
- Frequent monitoring and dose adjustment



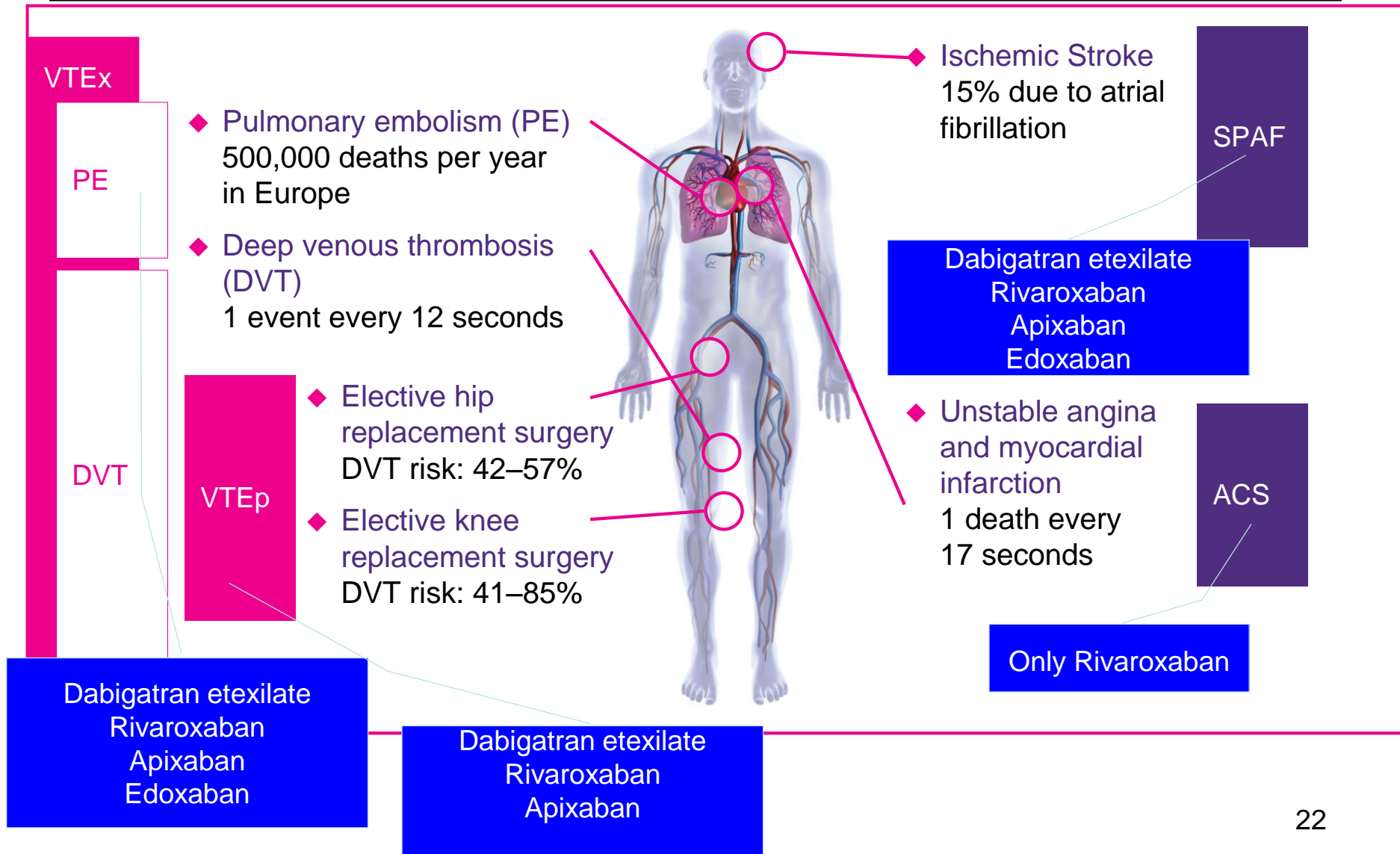
Promises of DOACs

- ◆ Simplified dosing regimen
- ◆ No dietary restrictions
- ◆ Predictable anticoagulation and no need for routine coagulation monitoring
- ◆ Can be given at fixed doses

Reduced potential for food and drug interactions



EU Indications of DOACs



Potential risk to minimize with DOACs

- **HCPs**

- 4 molecules
- Posology may be adapted
- Different PK and PD
- No monitoring
- Classical risks (bleeding/re-thrombosis)
- Switching, surgery, special population,...

- **Patients**

- Information about the importance of compliance
- Information about the risks (DD interaction, bleeding, missed doses, minor/major surgery, etc.)

Educational material Xarelto®

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the member states

The Member States shall ensure that the following conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product described below are implemented:

- The MAH shall provide an educational pack, targeting all physicians who are expected to prescribe/use Xarelto prior to the launch of the new indication for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and prevention of recurrent DVT and pulmonary embolism (PE) following an acute DVT in adults.
- The MAH shall provide an educational pack, targeting all physicians who are expected to prescribe/use Xarelto prior to the launch of the new indication for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors.
- The educational pack is aimed at increasing awareness about the potential risk of bleeding during treatment with Xarelto and providing guidance on how to manage that risk.
- The content and format of the educational material, together with a communication plan, should be agreed with the MAH prior to distribution of the educational pack and launch of the new indication.

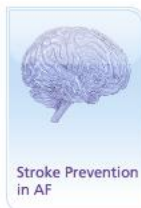
- The physician educational pack should contain:
 - The Summary of Product Characteristics
 - Prescriber Guide
 - Patient Alert Cards

- The Prescriber Guide should contain the following key safety messages:
 - Details of populations potentially at higher risk of bleeding
 - Recommendations for dose reduction in at risk populations
 - Guidance regarding switching from or to rivaroxaban treatment
 - The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
 - Management of overdose situations
 - The use of coagulation tests and their interpretation
 - That all patients should be provided with a Patient alert card and be counselled about:
 - Signs or symptoms of bleeding and when to seek attention from a health care provider.
 - Importance of treatment compliance
 - The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
 - Necessity to carry the Patient alert card with them at all times
 - The need to inform Health Care Professionals that they are taking Xarelto if they need to have any surgery or invasive procedure.

- The Patient alert card should contain the following key safety messages:
 - Signs or symptoms of bleeding and when to seek attention from a health care provider.
 - Importance of treatment compliance
 - The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
 - Necessity to carry the Patient alert card with them at all times
 - The need to inform Health Care Professionals that they are taking Xarelto if they need to have any surgery or invasive procedure.

Xarelto® Prescriber Aid

This tool supports your decision for prescribing Xarelto® based on practical and relevant clinical questions. Please select the respective indication:



Stroke Prevention
in AF

▶ **start
assessment**



DVT/PE Treatment
& Prevention of
recurrent DVT/PE

▶ **start
assessment**



DVT/PE
Prevention after
THR/TKR

▶ **start
assessment**



Secondary
Prevention of ACS

▶ **start
assessment**



Downloads:

- **Prescriber Guide**
- **Cross-indication Dosing Card**
- **Patient Card**

The Xarelto® prescriber aid does not replace careful medical examination and evaluation of the individual benefit-risk profile.

The Xarelto® prescriber aid was developed based on the SPC as approved by the European Commission.

Before prescribing Xarelto®, please read the full [summary of product characteristics](#).

- Bayer Global
- Bayer HealthCare
- Bayer Pharma

- Imprint
- Conditions of Use
- Privacy Statement
- Xarelto.com Portal
- Venous and Arterial
Thromboembolism Space

- Prescribing Information
- Glossary
- References
- Sitemap

© 2015, Bayer Pharma AG
This website contains information on Xarelto® (rivaroxaban) which is based on the Summary of Product Characteristics (SPC) as approved by the European Commission. It is intended to provide information to an international audience outside the USA and UK.

Last updated on April 9, 2015
G.GM.XA.04.2015.0521

Patient Alert Card

A patient alert card must be provided to each patient who is prescribed Xarelto® 2.5, 15 or 20 mg, and the implications of anticoagulant treatment should be explained. Specifically, the need for compliance and signs of bleeding and when to seek medical attention should be discussed with the patient.

The patient alert card will inform physicians and dentists about the patient's anticoagulation treatment and will contain emergency contact information. The patient should be instructed to carry the patient alert card at all times and present it to every health care provider.

Dosing Recommendations

Dosing in patients with atrial fibrillation

The recommended dose for prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation is 20 mg once daily.

DOSING SCHEME

Continuous treatment

 Xarelto® 20 mg once daily*

Take with food

* In patients with moderate or severe renal impairment the recommended dose is 15 mg once daily.

*Patients with renal impairment:

In patients with moderate (creatinine clearance 30–49 ml/min) or severe (15–29 ml/min) renal impairment the recommended dose is 15 mg once daily. Xarelto® is to be used with caution in patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15–29 ml/min) and is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min.

Xarelto® should be used with caution in patients with renal impairment concomitantly receiving other medicinal products which increase rivaroxaban plasma concentrations.

Duration of therapy:

Xarelto® should be continued long term provided the benefit of stroke prevention therapy outweighs the potential risk of bleeding.

Missed dose:

If a dose is missed the patient should take Xarelto® immediately and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Patients undergoing cardioversion:

Xarelto can be initiated or continued in patients who may require cardioversion.



For transesophageal echocardiogram (TEE) guided cardioversion in patients not previously treated with anticoagulants, Xarelto treatment should be started at least 4 hours before cardioversion to ensure adequate anticoagulation. For all patients, confirmation should be sought prior to cardioversion that the patient has taken Xarelto as prescribed. Decisions on initiation and duration of treatment should take established guideline recommendations for anticoagulant treatment in patients undergoing cardioversion into account.

Dosing in treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults


Patients are initially treated with 15 mg **twice daily** for the first three weeks. This initial treatment is followed by 20 mg **once daily** for the continued treatment period.

DOSING SCHEME

Initial treatment

  Xarelto® 15 mg twice daily*

Continuous treatment

 Xarelto® 20 mg once daily*

Take with food

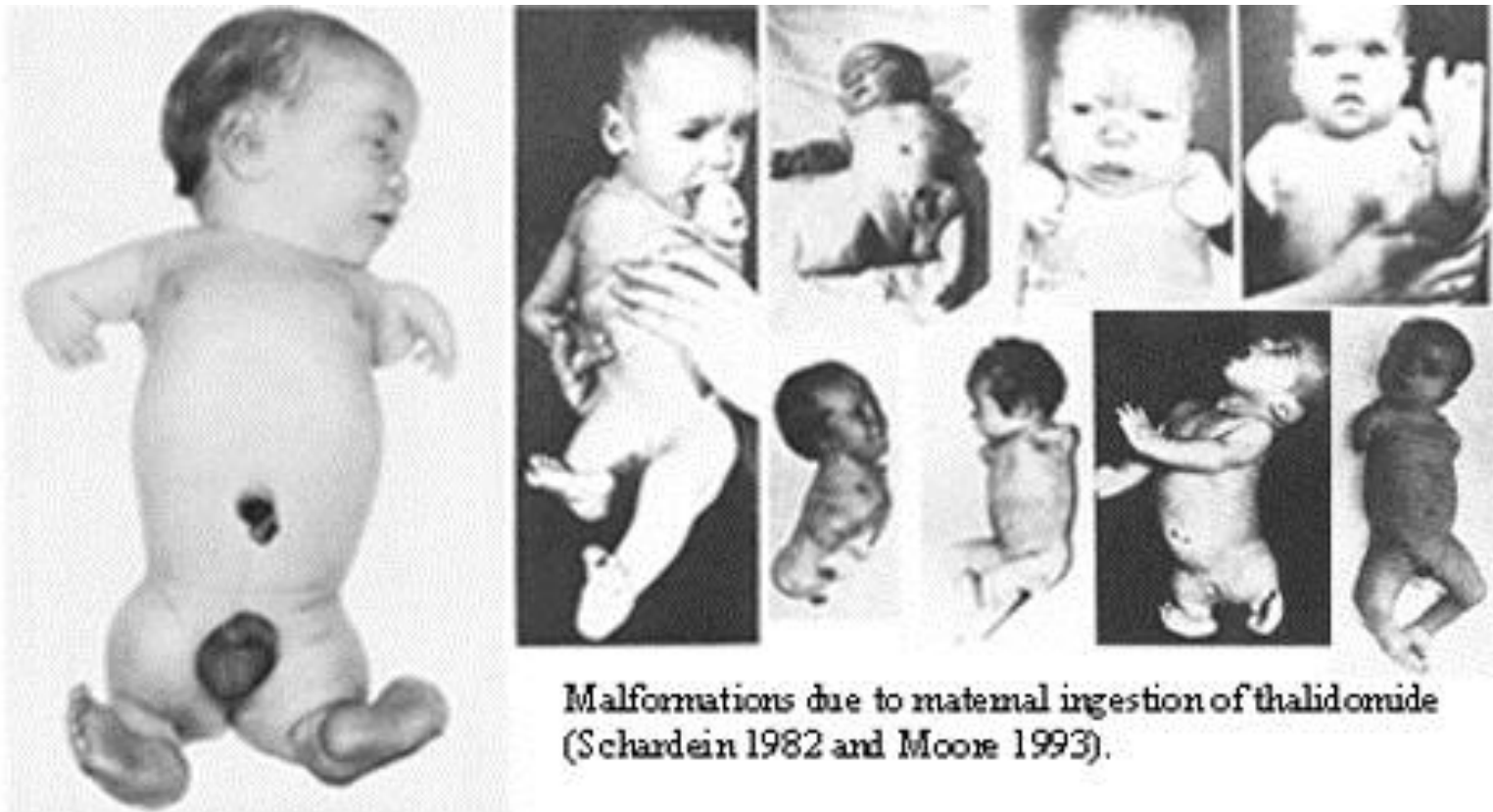
First 3 weeks

Beyond 3 weeks

* Recommended dosing scheme for patients with DVT/PE and moderate or severe renal impairment see below

Isotretinoids

- 1957 – 1961 thalidomide drama (Softenon®)



Malformations due to maternal ingestion of thalidomide (Schardein 1982 and Moore 1993).

Isotretinoids



Therapeutic indications

Severe forms of acne (such as nodular or conglobate acne or acne at risk of permanent scarring) resistant to adequate courses of standard therapy with systemic anti-bacterials and topical therapy.

Isotretinoids



This medicinal product is TERATOGENIC

Pregnancy Prevention Programme needed

Isotretinoids

CBIP BCFI | Répertoire | Publications | **CHERCHER** | Espace de téléchargement | Le CBIP | Nouveau visiteur? NL

6. Gynéco-obstétrique
7. Système urogénital
8. Douleur et fièvre
9. Pathologies ostéo-articulaires
10. Système nerveux
11. Infections
12. Immunité
13. Médicaments antitumoraux
14. Minéraux, vitamines et toniques
15. Dermatologie
15.1. Médicaments anti-infectieux
15.2. Corticostéroïdes
15.3. Antiprurigineux
15.4. Médicaments des traumatismes et des affections veineuses

Spécialités [Isotrétinoïne]

® PAR MARQUE | € PAR GROUPE | POSITIONNEMENT

® Isocural (Pierre Fabre)	
® Isosupra (SMB)	
® Isotretinoïne EG (Eurogenerics)	
® Roaccutane (Roche)	
isotrétinoïne	
caps. molle	
€ 30 x 10 mg	R/ b <u>O</u> € 16,39
€ 30 x 20 mg	R/ b <u>O</u> € 24,79

This medicinal product is TERATOGENIC

Pregnancy Prevention Programme needed



Usage humain

Usage vétérinaire

Information pour le
public

Notification d'effets/ réactions
indésirables et/ou d'incidents

[Home](#) ▶ [Usage humain](#) ▶ [Médicaments](#) ▶ [Médicaments](#) ▶ [Bon usage du médicament](#) ▶ [Additional RMA \(non-routine Risk Minimisation Activities\)](#) ▶ [RMA](#) ▶ [I](#) ▶ [Isocural \(Pierre Fabre\)](#)

▼ Médicaments

▼ Médicaments

- ▶ [Médicaments orphelins](#)
- ▶ [Médicaments homéopathiques](#)
- ▶ [Médicaments à base de plantes](#)

▶ Produits de santé

- ▶ [Dispositifs médicaux et leurs accessoires](#)
- ▶ [Matériel corporel humain](#)
- ▶ [Sang et produits sanguins](#)

▶ Produits particuliers

- ▶ [Matières premières](#)
- ▶ [Substances spécialement réglementées](#)
- ▶ [Zone grise](#)

Isocural (Pierre Fabre)

Principe actif : isotrétinoïne

Matériels destinés aux professionnels de la santé

Guide médecin	03/2016	FR	NL
Guide pharmacien	03/2016	FR	NL
Outil de dialogue	03/2016	FR	NL
Lettre au médecin en charge du patient	03/2016	FR	NL
Lettre pour le personnel chargé de la contraception	03/2016	FR	NL

Matériels destinés aux patients

Brochure contraception	03/2016	FR	NL	DE
Brochure patients féminins	03/2016	FR	NL	DE
Brochure patients masculins	03/2016	FR	NL	DE
Formulaire de consentement	03/2016	FR	NL	DE
Carnet de suivi de la patiente	03/2016	FR	NL	DE

Nouvelle campagne de sensibilisation

Les enfants sont souvent sujets à des affections bénignes qui ne doivent pas forcément être traitées par des médicaments, sauf si des symptômes inquiétants apparaissent. L'afmps vous propose quelques conseils pour vous aider à faire un bon usage des médicaments chez les enfants, en cas de fièvre, toux et rhume, régurgitations.

[En savoir plus](#)



Notification des effets indésirables et/ ou incidents



NOTICE et RCP d'un médicament

(RCP : résumé des caractéristiques du produit)

Chercher



Les autorités belges de santé publique ont assorti la mise sur le marché du médicament ISOCURAL de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament ISOCURAL (RMA version modifiée 03/2016)

ISOCURAL® capsules molles, orale (isotrétinoïne)

GUIDE DU PHARMACIEN



L'isotrétinoïne est un puissant tératogène humain qui induit une fréquence élevée d'anomalies congénitales sévères et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
L'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisé chez :
- la femme enceinte
- les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont satisfaites.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de délivrer ISOCURAL.
Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament »

LISTE DE CONTRÔLE DES ÉLÉMENTS IMPORTANTS

Vérifiez les points suivants :	1re délivrance	renouvellement
L'isotrétinoïne ne doit être prescrite que par ou sous la surveillance de médecins ayant une expertise dans l'utilisation des rétinoïdes systémiques pour le traitement de l'acné sévère et ayant une compréhension complète des risques de traitement par isotrétinoïne et des exigences de surveillance.	X	
La brochure destinée aux femmes comprenant le registre doit comporter le formulaire de consentement rempli et signé.	X	
Instauration d'au moins un moyen de contraception efficace depuis au moins un mois.	X	
Poursuite d'une contraception efficace.		X
Un test de grossesse doit avoir été effectué dans les 3 jours précédant la prescription et le résultat doit être négatif.	X	X
La délivrance doit intervenir au plus tard 7 jours après la prescription d'isotrétinoïne.	X	X
Vous devez indiquer la date de délivrance ainsi que le nom commercial du produit prescrit et délivré, avec votre cachet, dans le registre inclus dans la brochure destinée aux femmes.	X	X
Vous devez vérifier le retour de toutes les capsules inutilisées à la fin du traitement.		X

ISOCURAL® capsules molles, orale (isotrétinoïne)

Brochure d'information du patient (patients féminins)



L'isotrétinoïne est un puissant tératogène humain qui induit une fréquence élevée d'anomalies congénitales sévères et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

L'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisé chez :

- la femme enceinte
- les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont satisfaites.

Lisez attentivement la notice avant d'utiliser le médicament ISOCURAL.

AVERTISSEMENT

Risque de malformations de l'enfant/du bébé en cas d'exposition à l'isotrétinoïne orale durant une grossesse.

L'isotrétinoïne orale est strictement contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir encadré ci-dessous).

- Ne donnez votre isotrétinoïne à personne d'autre, tout particulièrement à une autre femme.
- Rapportez toutes capsules inutilisées au pharmacien à la fin du traitement.
- Ne faites pas de don de sang pendant toute la durée du traitement et le mois qui suit. Si une femme enceinte devait recevoir votre sang, son bébé pourrait naître avec des malformations sévères.

PROGRAMME DE PRÉVENTION DE LA GROSSESSE (PPG):

Avertissement à l'intention des patientes :

Utilisation pendant la grossesse et de l'allaitement :

L'isotrétinoïne est strictement contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir encadré ci-dessous).

Grossesse et allaitement, important

La grossesse et l'allaitement constituent des contre-indications absolues au traitement par isotrétinoïne.

L'isotrétinoïne est tératogène. Cela signifie que si vous démarrez une grossesse durant le traitement ou dans le mois suivant la fin du traitement, ce médicament peut provoquer des malformations sévères chez l'enfant à naître.

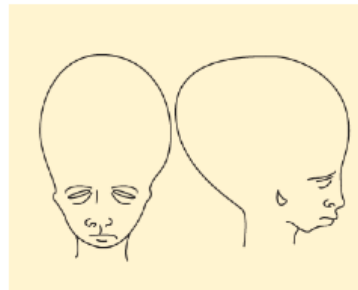


Schéma présentant des **malformations externes** pouvant se produire suite à une grossesse survenant pendant le traitement par isotrétinoïne : absence d'oreille(s) ou oreilles positionnées trop bas, grosse tête et petit menton, anomalies des yeux, malformation du palais.

Il y a souvent des **malformations internes** associées. Ces malformations affectent le cœur, le thymus, le système nerveux et la glande parathyroïde.

Ce médicament peut également provoquer une fausse couche.

Ne prenez pas d'isotrétinoïne si :

- Vous êtes enceinte ou vous prévoyez une grossesse à tout moment durant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.
- Vous allaitez, parce que l'isotrétinoïne peut passer dans votre lait et affecter le bébé.

ISOCURAL[®] capsules molles, orale (isotrétinoïne)

Brochure d'information du patient (patients féminins)



L'isotrétinoïne est un puissant tératogène humain qui induit une fréquence élevée d'anomalies congénitales sévères et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

L'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisé chez :

- la femme enceinte
- les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont satisfaites.

Lisez attentivement la notice avant d'utiliser le médicament ISOCURAL.

> Effets psychiatriques

Dans de rares cas, pendant leur traitement par isotrétinoïne orale ou peu après l'arrêt du traitement, certains patients sont devenus dépressifs, ont ressenti une aggravation de leur dépression ou ont développé d'autres troubles psychologiques importants. Ces troubles se manifestent par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement d'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt pour les activités sociales ou sportives, excès ou manque de sommeil, modifications du poids ou de l'appétit, moindres performances à l'école ou au travail, difficultés de concentration.

Dans de très rares cas, certains patients ont eu des idées suicidaires et sont parfois passés à l'acte. Très rarement, des cas de patients devenus violents ou agressifs pendant leur traitement d'isotrétinoïne orale ont été signalés. Il a été rapporté que certains de ces patients ne paraissaient pas dépressifs.

Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de ces troubles ne soit pas établi, il convient de se montrer particulièrement vigilant vis-à-vis des changements d'humeur.

Signalez à votre médecin si vous avez déjà souffert d'un trouble psychiatrique tel que dépression, comportement suicidaire ou psychose (perte de contact avec la réalité, telle qu'entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas) ou si un membre de votre famille souffre ou a souffert d'un trouble psychiatrique.

Dites à votre médecin si vous prenez des médicaments pour l'un de ces symptômes.

Si vous pensez développer l'une de ces maladies mentales, contactez immédiatement votre médecin. Il pourrait vous conseiller de ne plus prendre vos capsules molles d'isotrétinoïne orale. Il se peut toutefois que l'arrêt du traitement par capsules molles d'isotrétinoïne orale ne suffise pas à soulager vos symptômes et que vous ayez besoin d'une aide supplémentaire, que votre médecin pourra vous fournir.

Parlez de votre traitement à votre environnement immédiat. Il remarquera peut-être des changements d'humeur que vous n'auriez pas constatés vous-même.

> Troubles des lipides sériques et hépatiques : augmentation des taux sanguins de triglycérides, de cholestérol, de transaminases (enzymes hépatiques), et l'hépatite

Une analyse des lipides sériques et hépatiques (valeurs à jeun) doit être effectuée avant le traitement, 1 mois après le début du traitement puis à intervalles de 3 mois, à moins qu'une surveillance plus fréquente ne soit cliniquement indiquée.

En cas d'augmentation des lipides sériques ou transaminases, votre médecin pourrait vous faire passer des analyses de sang et prendre toutes les mesures nécessaires.

En cas de douleur sévère dans la partie supérieure de l'abdomen, irradiant vers le dos, arrêtez de prendre l'isotrétinoïne orale et contactez immédiatement votre médecin.

Effectiveness of PPP

REVIEW ARTICLE

BJD
British Journal of Dermatology

Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review

H.J.M.J. Crijns,^{*†} S.M. Straus,^{*‡} C. Gispen-de Wied^{*} and L.T.W. de Jong-van den Berg[†]

^{*}Medicines Evaluation Board, The Hague, the Netherlands

[†]Department of PharmacoEpidemiology & PharmacoEconomics, Graduate school of SHARE, University of Groningen, Ant Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen, the Netherlands

[‡]Department of Medicinal Informatics, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Accepted for publication

29 July 2010

Effectiveness of PPP

Table 3 Information on pregnancies associated with isotretinoin use

	Autret <i>et al.</i> ⁶	Autret-Leca <i>et al.</i> ⁷	Bensouda-Grimaldi <i>et al.</i> ⁸	Schaefer <i>et al.</i> ¹⁵
Period	1987–1995	March 1997–December 1998	1999–2002	1993–2008
Pregnancy incidence (per 1000) ^a	0.2–0.7	0.4–0.8	0.3–1.0/0.3–0.8 ^b	
Terminated pregnancies (%)	81	65	87	76
Pregnancies during treatment with isotretinoin (%)	16	49	29	47 ^c
Pregnancies during first month of termination of isotretinoin treatment (%)	33	22	45	

^aPer 1000 women of childbearing age using isotretinoin. ^bPeriod was divided because of authorization of generic formulations of isotretinoin in 2001. ^cDatabase of Teratology Information Services, requests for information.

8 July 2016
EMA/459912/2016

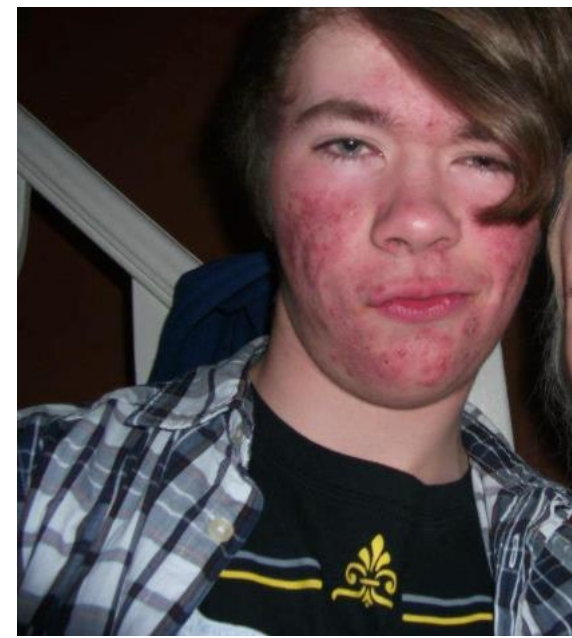
EMA starts review of retinoid medicines

Effectiveness of measures for pregnancy prevention and for minimising possible risk of neuropsychiatric disorders to be evaluated

A recent analysis of the [effectiveness of the isotretinoin PPP](#), which considered post-marketing data and published studies, raised concerns about how well PPPs are followed in practice, and about the lack of consistency at EU level.

Concerns around the measures in place for pregnancy prevention have also been raised with regard to [retinoids applied to the skin](#).

The PRAC will also review the possible risk of [neuropsychiatric disorders](#) such as depression, anxiety, psychotic disorders and suicidal behaviour with retinoids. Warnings about this possible risk are already included in the product information for some of these medicines.



Roaccutane made me severely depressed, but it also made me the person I am today

f Share

BILLY GRANT



It was the most emotionally challenging time of my life

Valproate

DANGER LE DRAME DES «ENFANTS DEPAKINE»

Un médicament contre l'épilepsie comporte de graves risques pour les fœtus qui y sont exposés. En Suisse, des parents d'enfants affectés lancent une association.



Les deux enfants de Régine souffrent de troubles cognitifs et moteurs en lien avec l'exposition à la Depakine.
Image: Sébastien Anex

[INTERNATIONAL](#) [POLITIQUE](#) [SOCIÉTÉ](#) [ÉCO](#) [CULTURE](#) [IDÉES](#) [PLANÈTE](#) [SPORT](#) [SCIENCES](#)

M Santé

[SOCIÉTÉ](#) [SANTÉ](#) [Accès aux soins](#) [Accident thérapeutique à Rennes](#) [Addictions](#) [Financeme](#)

Dépakine : l'Assemblée donne son feu vert au fonds d'indemnisation

Les députés ont voté à l'unanimité la mise en place du dispositif promis par le gouvernement pour les victimes de cet antiépileptique.

LE MONDE | 16.11.2016 à 03h08 • Mis à jour le 16.11.2016 à 08h57

Valproate

An agency of the European Union



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search



Search document library

Follow us: [Twitter](#) [RSS](#) [YouTube](#)

[Home](#) [Find medicine](#) [Human regulatory](#) [Veterinary regulatory](#) [Committees](#) [News & events](#) [Partners & networks](#) [About us](#)

▼ Human medicines

European public
assessment reports

Patient safety

Pending EC decisions

Withdrawn applications

Paediatrics

Rare disease
designations

Medicines under
evaluation

Medicines for use
outside the EU

▼ Referrals

Article 5(3) opinions

Combined hormonal
contraceptives

► [Home](#) ► [Find medicine](#) ► [Human medicines](#) ► [Referrals](#)

Valproate and related substances

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

Summary

Key facts

All documents



CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls

Women to be better informed of risks of valproate use in pregnancy and need for contraception

The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) a regulatory body representing EU Member States, has agreed to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls due to the risk of malformations and developmental problems in babies who are exposed to valproate in the womb. The warnings aim to ensure that patients are aware of the risks and that they take valproate only when clearly necessary.



Current status:
Position provided
by CMDh

More information on valproate and related substances

- CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls (21/11/2014)
- PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls (10/10/2014)
- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 6-9 October 2014 (10/10/2014)

Valproate

- Recommendations follow a review of recent studies showing developmental problems in up to 30 to 40% of pre-school children exposed to valproate in the womb, including delayed walking and talking, memory problems, difficulty with speech and language and lower intellectual ability.
- Previous data have shown that children exposed to valproate in the womb are also at increased risk of autistic spectrum disorder (around 3 times higher than in the general population) and childhood autism (5 times higher than in the general population). There are also limited data suggesting that children exposed to valproate in the womb may be more likely to develop symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).
- In addition, children exposed to valproate in the womb are at an approximately 11% risk of malformations at birth (such as neural tube defects and cleft palate) compared with a 2 to 3% risk for children in the general population.

Valproate

- Doctors in the EU are now advised:
 - not to prescribe valproate for epilepsy or bipolar disorder in pregnant women, in women who can become pregnant or in girls unless other treatments are ineffective or not tolerated.
 - Those for whom valproate is the only option for epilepsy or bipolar disorder should be advised on the use of effective contraception and treatment should be started and supervised by a doctor experienced in treating these conditions.
- In countries where valproate medicines are also authorised for the prevention of migraine, valproate must not be used for this purpose in pregnant women, and doctors should exclude pregnancy before starting preventive treatment for migraine.

Valproate

- the PRAC recommended [education materials](#) to be put in place in order to ensure that healthcare professionals and patients are informed about the risks associated with valproate in pregnant women and women of childbearing potential and on the measures necessary to minimise the risk. These include a [prescriber guide, patient booklet](#) and information ensuring the understanding and the awareness of prescribers and patients on the risks.
- The PRAC also imposed a drug utilisation study to assess the effectiveness of the risk minimisation measures and to further characterise the prescribing patterns for valproate.

Valproate Prescribing in the UK and Risk Awareness

- CPRD data suggested that approximately 35,000 women aged 14-45 were prescribed valproate each year (2010-2012)
- Epilepsy Action's survey (2012) suggested that 36% of women with epilepsy of child bearing age had not received any information on contraception, conception and pregnancy.

Actions post referral

- Outcome of referral was communicated in UK through NHS cascade in January 2015
- Initial feedback from health professional and patient groups suggested message not getting through
- Importance of pharmacy profession in highlighting risks to women stable on treatment and under GP care led to consideration with Sanofi of a patient card and carton warning

UK Initiatives: Valproate Toolkit

- On Feb 8th 2016 the Valproate toolkit was launched in the UK.
- The toolkit refers to the package of communication materials for healthcare professionals and patients – the health professional and patient booklets and checklist are based on those agreed at the end of the referral
- Patients now receive a reminder card and patient guide
- Healthcare professionals receive a booklet and checklist
- The SPC and PIL have been updated and there will be a label on the cartons of all Valproate products to warn of the risks to the unborn child.

UK Initiatives: Valproate Toolkit

- **Valproate package warning label**

“This medicine can seriously harm an unborn baby.

Always use effective contraception during treatment.

If you are thinking about becoming pregnant or you become pregnant talk to your doctor straight away .”

Communication Objective

- **All** female patients should be informed of and understand the:
- Risks associated with valproate during pregnancy
- Need for effective contraception
- Need for regular review of treatment
- Need to rapidly consult if planning a pregnancy or becomes pregnant

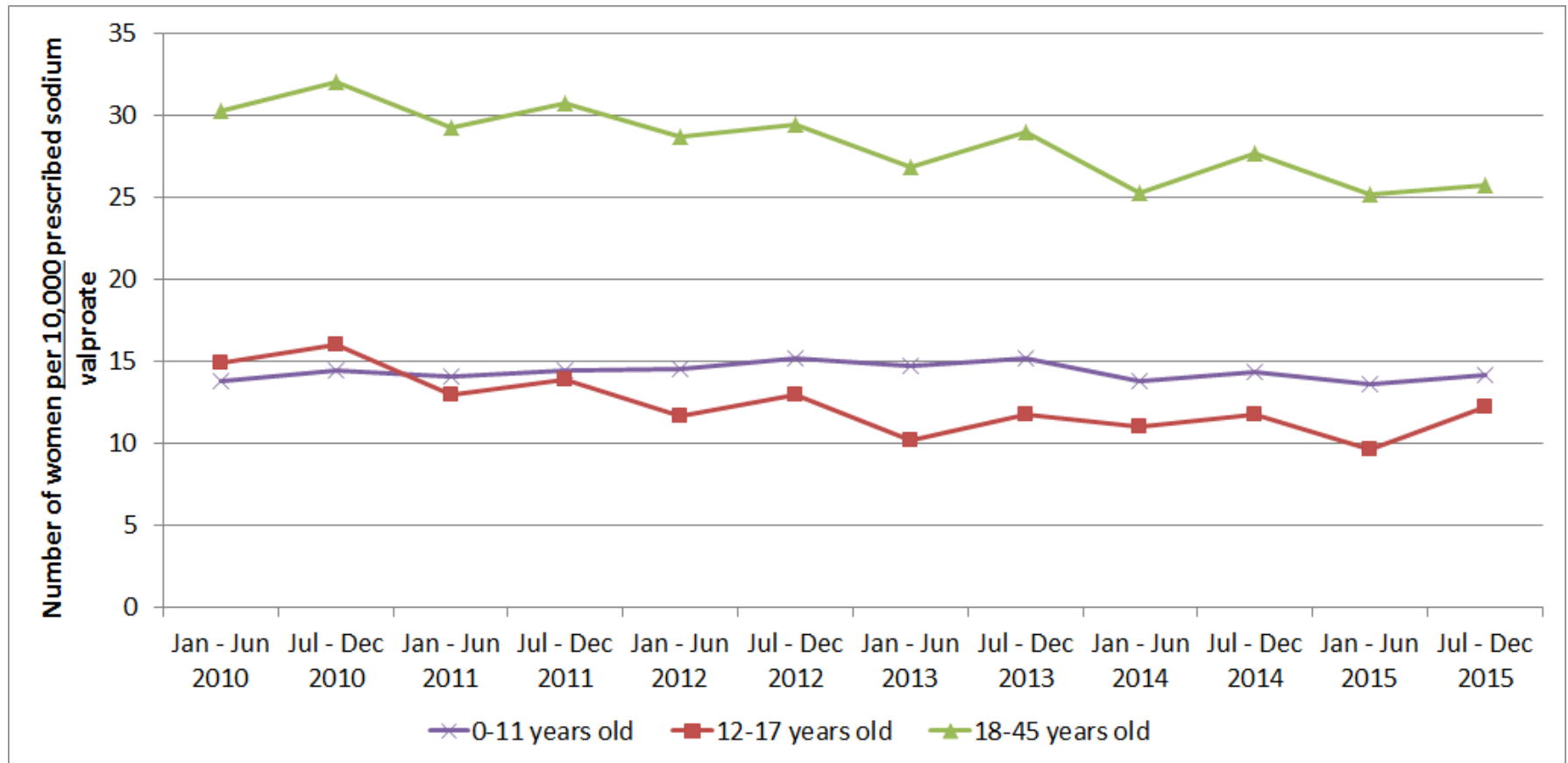
Monitoring impact of risk minimisation and communications – CPRD study

- **MHRA conducted national study**

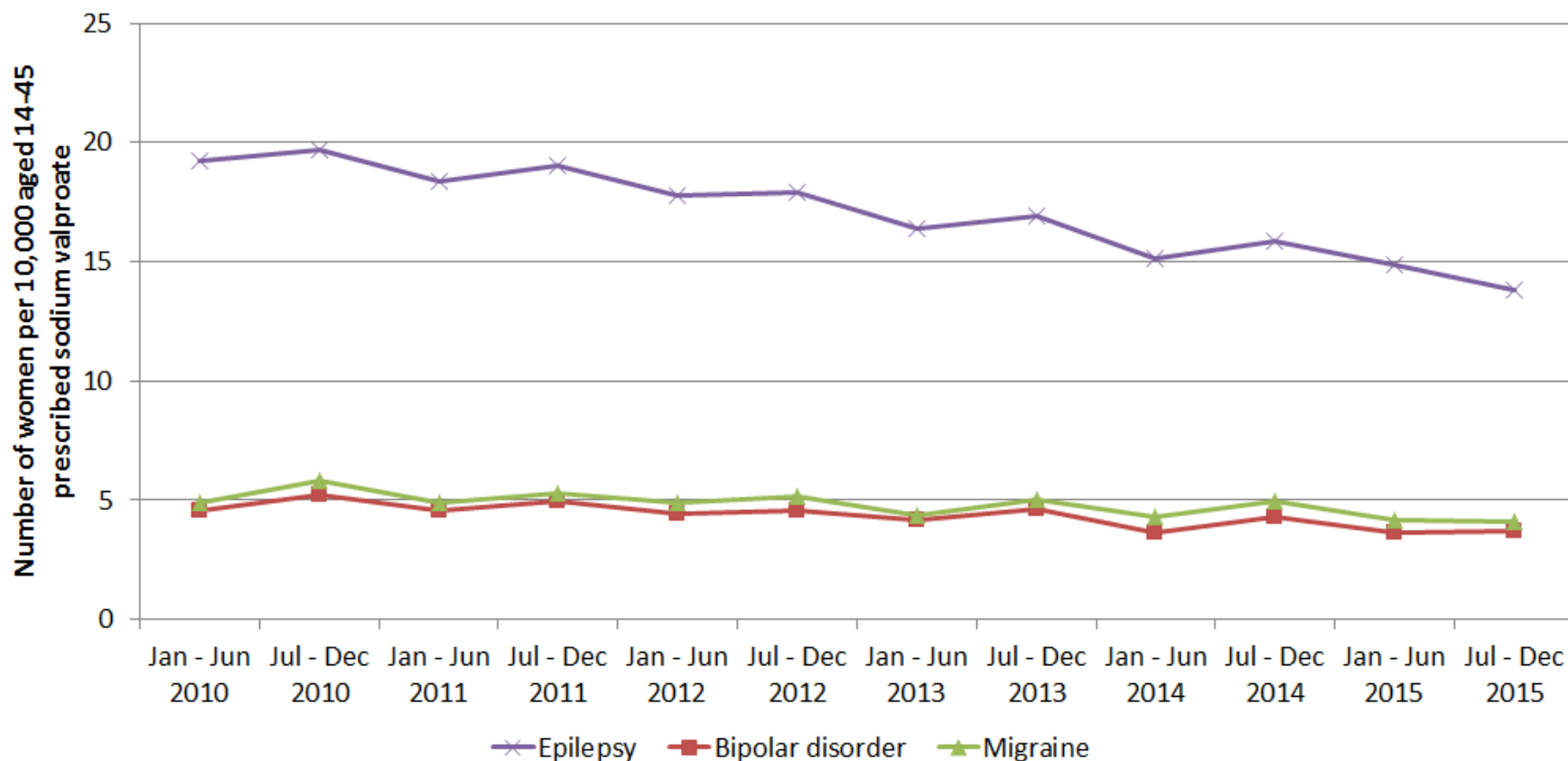


- Need for rapid up to date UK data
- Use of the Clinical Practice Research Datalink
 - GP data from ~7% of the UK
 - Includes data on prescriptions in primary care
- Monitor use by indication for treatment
- Will also look at use in pregnancy over time and use of prior treatment
- In addition, will look at stopping valproate during pregnancy

Main results – the prevalence of prescribing



Prescribing by indication



Monitoring impact of risk minimisation and communications – Patient survey

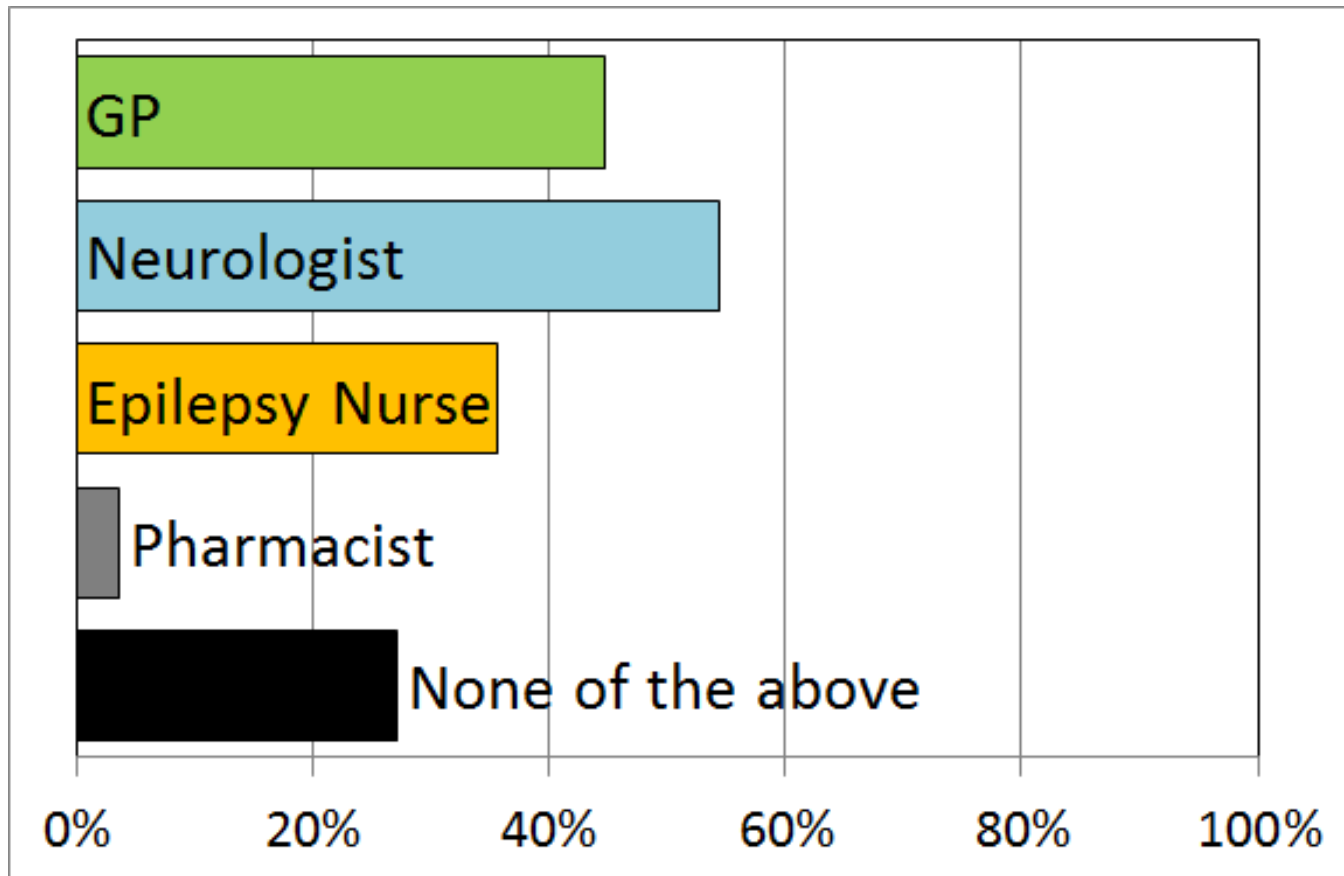


- **Three UK**
- **Epilepsy charities**
- Ran for 6 weeks, **April – June 2016**
- Women with epilepsy aged 18-50 in the UK
- 2,788 responses: 624 currently taking valproate

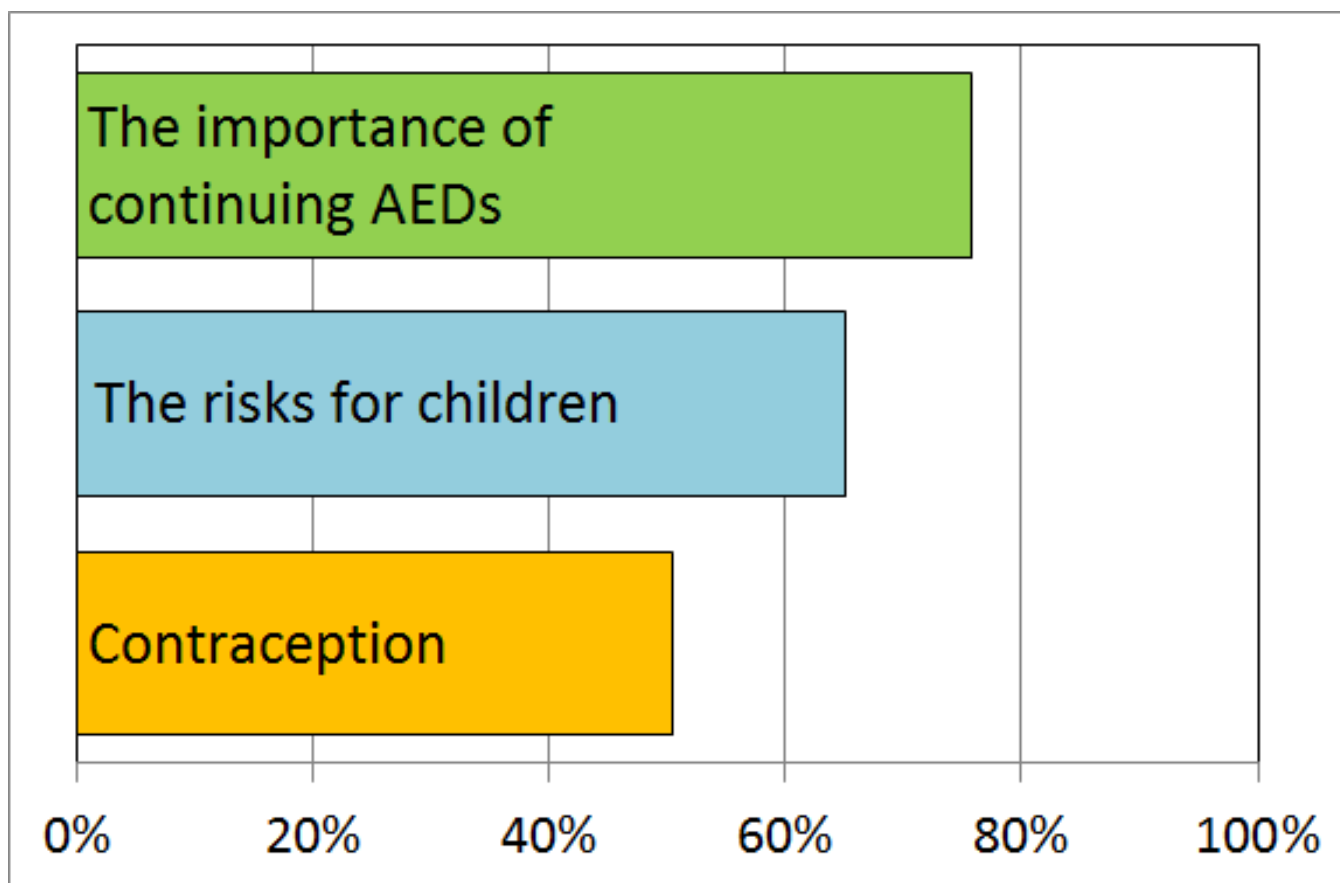
Monitoring impact of risk minimisation and communications – Patient survey

- *Did you know that sodium valproate can, in some cases, negatively affect the development and/or physical health of children born to women taking this medication?*
- “No” = 125/624 (20%)

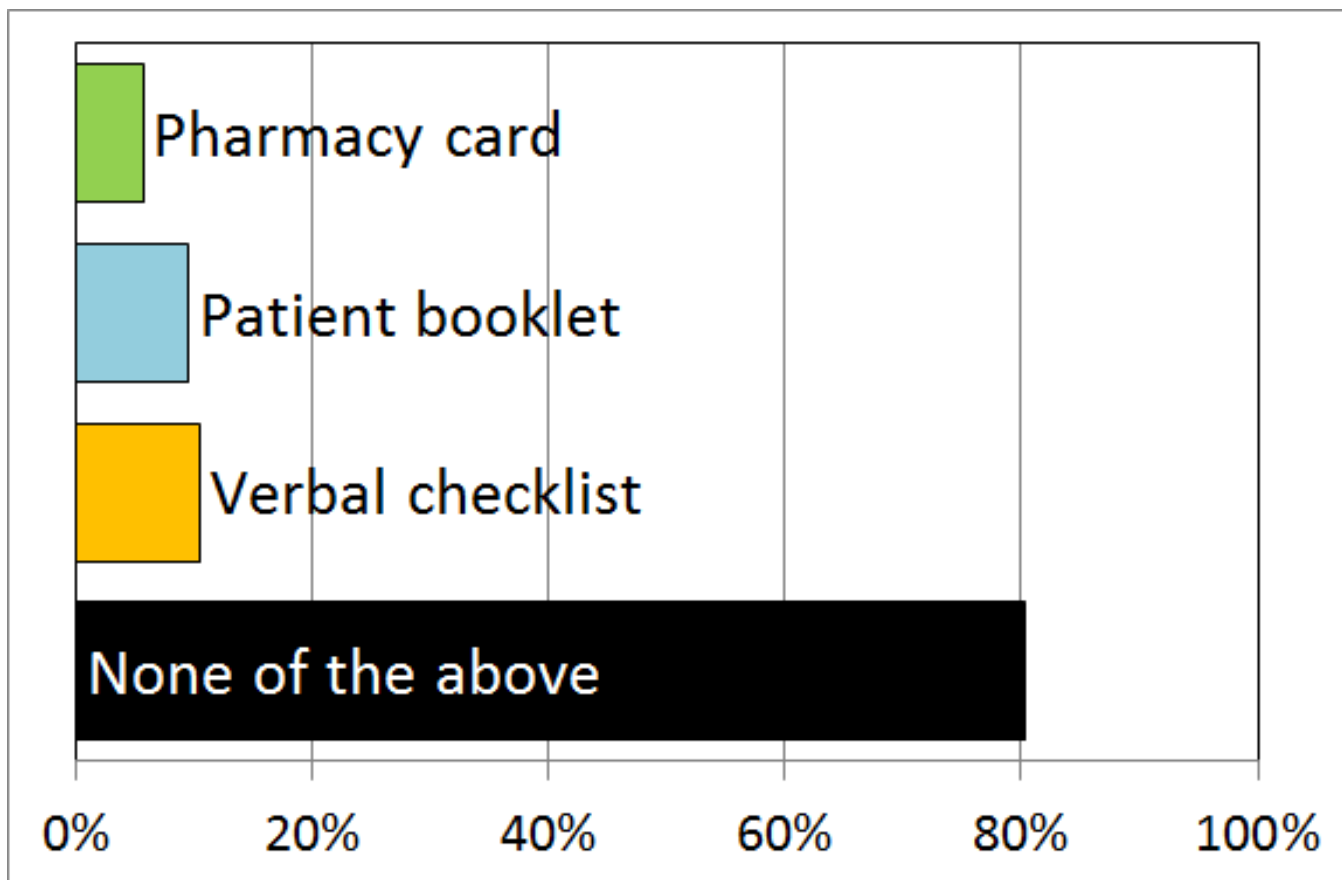
Have any of the following ever started a discussion with you about pregnancy and sodium valproate?
(Number taking valproate = 624)



Were you given information about any of the following issues? (Number responses = 545)



Have you received any of the following items or advice from healthcare professionals in 2016? (Number responses = 557)





agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[A propos de l'AFMPS](#) [Offres d'emploi](#) [Actualité](#) [Presse](#) [Contact](#) [Plaintes](#)Vos médicaments et
produits de santé, notre préoccupation[Usage humain](#)[Usage vétérinaire](#)[Information pour le
public](#)[Notification d'effets/ réactions
indésirables et/ou d'incidents](#)

Accueil ► Médicaments à usage humain ► Médicaments ► Médicaments ► Bon usage du médicament ►
Plan de gestion des risques – Activités additionnelles de minimisation des risques (additional RMA) ► Matériels RMA approuvés ► D ► Depakine (Sanofi)

Depakine (Sanofi)

Principe actif : valproate

Matériel destiné aux professionnels de la santé

Guide	05/2015	FR	NL	
Formulaire	05/2015	FR	NL	DE

Matériel destiné aux patients

Feuillelet d'information	05/2015	FR	NL	DE
--------------------------	---------	--------------------	--------------------	--------------------

Dernière mise à jour le 03/08/2015

Nouvelle campagne de sensibilisation

Les enfants sont souvent sujets à des affections bénignes qui ne doivent pas forcément être traitées par des médicaments, sauf si des symptômes inquiétants apparaissent. L'afmps vous propose quelques conseils pour vous aider à faire un bon usage des médicaments chez les enfants, en cas de fièvre, toux et rhume, régurgitations.

[En savoir plus](#) ►



**Notification des effets
indésirables et/ ou incidents**



Les autorités de santé belges ont assorti la mise sur le marché du médicament valproate de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament valproate. (RMA version 05/2015)

VALPROATE

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

Feuillet d'information du patient



Le valproate peut provoquer des malformations congénitales et des problèmes du développement précoce de l'enfant lorsque ce médicament est utilisé au cours de la grossesse.

Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent avoir recours à une **méthode efficace de contraception** durant le traitement.

Working group on teratogenic medicines at FAMHP



Caroline Cassart
Bourgmestre d'Ouffet · Députée fédérale

ACCUEIL

CAROLINE ▾

COMMUNE D'OUFFET ▾

PARLEMENT FÉDÉRAL ▾

MÉDIA ▾

GALERIE

CONTACT

QO - De Block - Les conséquences néfastes du Valproate sur les femmes enceintes

Vous êtes ici: [Articles](#) > [Parlement fédéral](#) > [QO - De Block - Les conséquences néfaste...](#)

Rédigé par Evelynne Lambié, le 18/05/2016 à 15:14

Madame la Ministre,

Depuis quelques années, des études ont mis en avant l'impact nocif du Valproate sur les femmes enceintes. Les enfants exposés à ce médicament peuvent présenter des malformations multiples et/ou des retards du développement psychomoteur.

En France, les choses bougent mais en Belgique, cela semble compliqué. A cet égard, l'association Belge du syndrome Valproate se bat pour pouvoir être un interlocuteur.

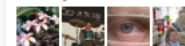
Madame la Ministre,

- Avez-vous rencontré l'association belge des victimes du syndrome Valproate? Si non, ne serait-ce pas intéressant d'organiser une rencontre avec eux?
- Pensez-vous qu'il soit possible de recenser les femmes ayant pris de la dépakine durant leur grossesse? Il me semble que c'est un élément important pour les personnes touchées par le Valproate.
- Comment allez-vous vous positionner par rapport au communiqué de presse de Madame Touraine, Ministre de la Santé française? Allez-vous prendre les mêmes mesures qu'en France?
- Comptez-vous créer une enquête pour avoir un état des lieux en Belgique?

L'information également
sur les réseaux



Soyez le premier de vos amis à
aimer ça.



Autres articles

[Article du 17-11-2016](#)

Working group on teratogenic medicines at FAMHP

Réponse de Madame De Block à la question orale n° 11024 de Madame Caroline Cassart-Mailleux

Nous ne disposons pas en Belgique de données similaires issues de registres nationaux de malformations congénitales. Il est à noter que les données françaises sont issues de l'estimation faite sur base du registre des malformations en région Rhône-Alpes permettant d'estimer le nombre de fœtus exposés atteints de malformations en France entre 2006 et 2014. En Belgique, le risque tératogène du Valproate a été mentionné dans la notice dès 1984 et a été mis à jour depuis en tenant compte des données scientifiques disponibles.

Il est à noter que les médicaments qui possèdent des effets indésirables tératogènes reconnus (par exemple Valproate) possèdent déjà des Plans de Gestion des Risques avec des activités Additionnelles de Minimisation des Risques (RMA).

En Belgique, un pictogramme d'interdiction d'utilisation pendant la grossesse a déjà été apposé sur le matériel éducationnel (RMA) du Valproate distribué à partir de mai 2015 aux patientes et aux professionnels de la santé. La Commission santé publique a examiné une proposition de loi visant à apposer un avertissement visuel sur l'emballage des médicaments ayant des effets tératogènes (déposée par Mme Catherine Fonck). La Commission a sollicité un avis écrit sur cette proposition à différentes personnes et institutions dont l'AFMPS. L'AFMPS à son tour a demandé l'avis de la Commission des médicaments à ce sujet.

La Commission estime qu'il est préférable de mettre sur pied un groupe de travail afin d'examiner, entre autre, les aspects suivants: où se trouve la limite de la tératogénicité potentielle? Quels produits entrent en ligne de compte? Quel type d'avertissement peut être utilisé de telle sorte qu'il soit compréhensible dans le monde entier? Quels autres produits pourraient également être nocifs en cas de prise pendant la grossesse et pourraient se voir apposer un avertissement similaire?

L'AFMPS suit cet avis et souligne l'importance de la réflexion dans un groupe de travail qui se pencherait sur les médicaments à sélectionner et sur la forme d'avertissement. Je suis la position de mon administration et demanderai donc la mise en place d'un groupe de travail au sein de la Commission des médicaments de l'AFMPS. J'encouragerai également l'AFMPS de sorte que les travaux de ce groupe de travail tiennent en compte les différentes démarches européennes.

Take home message

- Educational materials: important additional risk minimization tool to be implemented by all stakeholders: HCPs and patients
- Importance of the assessment of the effectiveness of the educational materials (survey, etc.)
- In the interest of public health, the FAMHP publishes the agreed educational material(s) in a dedicated section of its website with hypertexts from the CBIP.

® PAR MARQUE	€ PAR GROUPE	© POSITIONNEMENT	
® Isocural (Pierre Fabre)	▼		↗
® Isosupra (SMB)	▼		↗
® Isotretinoïne EG (Eurogenerics)	▼		↗
® Roaccutane (Roche)	▼		↗
isotrétinoïne			

Acknowledgments

- Jamila Hamdani, Head of scientific pharmacovigilance assessor's team at the FAMHP
- Thierry Roisin, CEO of the post-marketing department at the FAMHP



RESEARCH GROUP

*Access to Care &
Therapy Optimisation*



**I thank you for your
attention!!!**

