

A l'attention des titulaires d'AMM, concernant l'apposition du « pictogramme femmes enceintes »

Références :

Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits ([JORF du 16 avril 2017](#))

Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits ([JORF du 11 mai 2017](#))

Arrêté du 9 août 2017 modifiant l'arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits (JORF du 15 août 2017)

Résumé :

Le décret du 14 avril 2017, qui modifie l'article R. 5121-139 du Code de la santé publique, et ses arrêtés d'application, imposent aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) d'apposer un pictogramme spécifique sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou fœtotoxiques, dans un délai de 6 mois après publication du décret précité, soit le 17 octobre 2017.

Les textes précités sont dits « autoportants » dans la mesure où la modification de l'étiquetage des médicaments concernés, dans les délais et selon les modalités indiqués, relève de la seule responsabilité et démarche des laboratoires. Ces derniers doivent cependant en informer l'ANSM par le biais de l'envoi des modèles de conditionnements modifiés.

1. **Quels sont les médicaments concernés ?**
2. **Quel modèle de pictogramme et quel message associé doivent être apposés sur le conditionnement extérieur ?**
3. **Comment et à quel endroit le pictogramme et le message associé doivent-ils être placés sur le conditionnement extérieur ?**
4. **Dans quel délai le pictogramme et le message associé doivent-ils être placés sur le conditionnement extérieur ?**
5. **Quelles sont les démarches à entreprendre auprès l'ANSM ?**
6. **Quels sont les contrôles et les sanctions éventuellement encourues en cas de non-respect de ces nouvelles dispositions ?**

1. Quels sont les médicaments concernés ?

Tous les médicaments bénéficiant d'une AMM en France, quelle que soit la procédure d'autorisation (nationale, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou centralisée) et qui comportent dans leur résumé des caractéristiques du produit (RCP) des informations indiquant qu'ils sont tératogènes ou fœtotoxiques.

Une actualisation des documents « *Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the union* » (AMM centralisées) et « *Blue box requirements* » (AMM de reconnaissance mutuelle ou décentralisées) est en cours, sans incidence cependant sur l'obligation d'apposer le pictogramme conformément aux textes précités.

Pour mémoire, en fonction de la période de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryo-fœtal. On distingue :

- Les effets tératogènes (malformatifs) : ils se traduisent par la survenue de malformations chez l'embryon lors de son développement *in utero* liés aux expositions en début de grossesse (la période pendant laquelle le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse).
- Les effets fœtotoxiques : ils se traduisent par un retentissement fœtal ou néonatal à type d'atteinte de la croissance, ou de la maturation histologique ou la fonction des organes en place (la période pendant laquelle le risque est maximal débute au deuxième trimestre de la grossesse).

[Lire aussi le dossier médicaments et grossesse.](#)

Il est de la responsabilité des titulaires d'AMM d'identifier leurs médicaments concernés et de mettre en œuvre ces nouvelles dispositions dans les délais et selon les modalités indiqués.

Aucune dérogation n'est à ce jour prévue ; les médicaments hospitaliers, ceux destinés aux enfants, aux hommes ou aux femmes ménopausées ainsi que, notamment, ceux pour lesquels la tératogénicité n'est mentionnée que chez l'animal, sont concernés.

Il n'est pas prévu que l'ANSM publie une liste des médicaments concernés.

Les médicaments faisant notamment l'objet d'un enregistrement ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, ainsi que les préparations, ne sont pas soumis à cette obligation mais leur étiquetage peut comporter un tel pictogramme le cas échéant, à l'initiative du titulaire de l'autorisation ou de l'enregistrement concerné.

2. Quel modèle de pictogramme et quel message associé doivent être apposés sur le conditionnement extérieur ?

Deux modèles de pictogramme sont prévus par l'arrêté du 5 mai 2017 selon que le médicament est soit formellement contre-indiqué en cas de grossesse (CAS N°2), soit qu'il peut être utilisé en cas de grossesse s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique adaptée (CAS N°1) :

CAS N°1



CAS N°2



En cas de doute, ou dans le cas où les deux types de situation sont prévus par l'AMM, en fonction des différentes indications thérapeutiques par exemple, le pictogramme le plus restrictif et protecteur pour les patientes doit être retenu, soit le CAS N°2.

Le message associé au pictogramme retenu est rédigé selon les termes indiqués dans l'arrêté du 5 mai 2017 modifié et au vu des informations mentionnées dans le RCP du médicament concerné.

Un troisième modèle de pictogramme (et son message associé) concerne spécifiquement les médicaments à base de valproate, à l'exception des dérivés de valproate indiqués en psychiatrie (valpromide, divalproate) qui, en raison de leur contre-indication chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace, relèvent du pictogramme prévu au CAS N°2 :

CAS N°3



3. Comment et à quel endroit le pictogramme et le message associé doivent-ils être placés sur le conditionnement extérieur ?

Le pictogramme et le message associé doivent apparaître de façon très visible et lisible sur le conditionnement extérieur ou, à défaut de conditionnement extérieur, sur le conditionnement primaire. Il est recommandé de les faire apparaître sur une face principale du conditionnement.

La forme, les couleurs et les dimensions minimales du pictogramme sont spécifiées par l'arrêté du 5 mai 2017. Le message associé doit apparaître à droite et/ou en dessous du pictogramme, selon la disposition et l'ordre de grandeur indiqués en annexe de l'arrêté susvisé.

Pour les médicaments bénéficiant d'une AMM centralisée, ces informations doivent apparaître au sein du cadre bleu ("*blue box*") spécifique à la France ; si cela n'est pas possible, un autre emplacement peut être envisagé (en dehors de la « *blue box* » ou à l'intérieur d'une seconde « *blue box* ») sous réserve de recueillir l'aval préalable des services concernés de l'Agence européenne du médicament.

4. Dans quel délai le pictogramme et le message associé doivent-ils être placés sur le conditionnement extérieur ?

Ces nouvelles dispositions entrent en vigueur dans un délai de 6 mois après la publication du décret précité, soit à compter du 17 octobre 2017. En conséquence, le pictogramme devra être apposé sur les unités des spécialités concernées mises à disposition à cette date en officines et dans les pharmacies hospitalières.

En cas de besoin et selon les contraintes industrielles propres à chaque médicament, les unités précédemment libérées et/ou stockées pourront être retraitées par tout moyen conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et permettant de respecter le délai précité (impression laser, étiquettes autocollantes, etc).

Il n'est pas prévu de rappel des lots des unités précédemment mises sur le marché, sous réserve néanmoins qu'un minimum d'unités non conformes persiste dans le circuit de distribution et de dispensation après le 17 octobre 2017 ; dans l'intervalle, il convient donc d'adapter les volumes libérés en fonction de ces exigences.

5. Quelles sont les démarches à entreprendre auprès de l'ANSM ?

Aucune demande de modification de l'annexe IIIA (Etiquetage) de l'AMM ne doit être déposée par le laboratoire auprès de l'ANSM en vue de l'apposition du pictogramme ; aucune modification de cette annexe ne sera non plus notifiée par l'ANSM une fois qu'elle aura été informée par le laboratoire de l'apposition du pictogramme sur le conditionnement de sa spécialité. Néanmoins, cette nouvelle exigence est rappelée aux industriels dans la nouvelle version à venir de la feuille de style pour la rédaction des AMM.

Cela n'exclut cependant pas la possibilité de dépôt de demandes de modification visant à harmoniser ou actualiser si nécessaire les informations relatives au risque tératogène ou fœtotoxiques des médicaments concernés, à tout moment, en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques disponibles.

Pour les médicaments commercialisés, dès que disponible et de préférence avant la date butoir précitée du 17 octobre 2017 à des fins de bonne administration et dans l'intérêt de la santé publique, un exemplaire du

conditionnement modifié (sous la forme d'un bon à tirer) pour chaque présentation commercialisée (c'est-à-dire pour chaque code CIP) doit être transmis à l'ANSM pour information.

Pour les autres médicaments, cet exemplaire doit être fourni lors de la déclaration de commercialisation, le cas échéant.

Dans tous les cas, un dépôt au format électronique est fortement recommandé.

Le mode opératoire pour l'information de l'ANSM et le dépôt des conditionnements modifiés est le suivant :

DOSSIERS ELECTRONIQUES

Ils doivent être déposés via le CESP sans formatage (ni NEES, ni eCTD) avec les informations suivantes :

- **Company** : Nom du titulaire
- **Regulatory activity/AgencyActivityReferenceID**: National Notification
- **Procedurenumber** : NA / procedure number
- **Comments**: Pictogramme grossesse
- **Subactivity** : H002 initial
- **ProceduretypeID**: NA / procedure type ID
- **SubmissiontypeID** : Other eSubmission Type
- **NationalagencyID** : NA
- **Nationalcaseno** : NA
- **Productdetailsfilename** : NA / Products description
- **Emails** : Contact

Les dossiers sont constitués :

- d'une lettre d'accompagnement (cover-letter) au format pdf
- du fichier excel téléchargeable **ICI** dont uniquement les colonnes « N°CESP », «Date de dépôt » et « Code pictogramme » sont à compléter par le titulaire
- d'une version du même fichier excel converti au format pdf
- des étiquetages au format pdf.
 - un fichier par présentation
 - chaque fichier doit être dénommé : N°CIP.pdf

Le dossier zippé (dénommé TITULAIRE_DATE) doit suivre la structure suivante :

TITULAIRE_DATE

- Lettre d'accompagnement.pdf
- TITULAIRE_DATE.xls
- TITULAIRE_DATE.pdf
- CIS_DATE
 - CIP.pdf
 - ...

ATTENTION :

- Le format de la DATE est AAAAMMJJ.
- Nommer les dossiers avec des underscores sans espace, virgule ou accent.
- Tous les fichiers PDF devront être de préférence au format PDF/A-1 ou PDF/A-2
- Les dossiers devront être compressés de préférence avec la méthode "deflate".
- Les titulaires peuvent déposer en une ou plusieurs fois.

Exemple :

- LABOABC_20170731
 - Lettre d'accompagnement.pdf
 - LABOABC_20170731.xls
 - LABOABC_20170731.pdf
 - 61234567_20170731
 - 3123456789123.pdf

- 3456789101112.pdf
- 5131415161718.pdf

DOSSIERS PAPIERS

Les dossiers papiers sont constitués :

- d'une lettre d'accompagnement (cover-letter),
- des étiquetages imprimés

Ces éléments doivent être regroupés sur un CD-R ou DVD-R :

- d'une lettre d'accompagnement (cover-letter) au format pdf,
- du fichier excel téléchargeable **ICI** dont uniquement les colonnes «Date de dépôt » et « Code pictogramme » sont à compléter par le titulaire
- d'une version du même fichier excel converti au format pdf
- des étiquetages
 - un fichier par présentation
 - chaque fichier doit être dénommé : N°CIP.pdf

Le dossier (dénommé TITULAIRE_DATE) doit suivre la structure suivante :

TITULAIRE_DATE

- Lettre d'accompagnement.pdf
- TITULAIRE_DATE.xls
- TITULAIRE_DATE.pdf
- CIS_DATE
 - CIP.pdf
 - ...

ATTENTION :

- Le format de la DATE est AAAAMMJJ.
- Nommer les dossiers avec des underscores sans espace, virgule ou accent.
- Tous les fichiers PDF devront être de préférence au format PDF/A-1 ou PDF/A-2
- Les dossiers soumis devront être compressés de préférence avec la méthode "deflate".

Les titulaires peuvent déposer tous les mocks up dans une seule enveloppe avec la lettre d'accompagnement et le CD-R ou DVD-R.

Exemple :

- LABOABC_20170731
 - Lettre d'accompagnement.pdf
 - LABOABC_20170731.xls
 - LABOABC_20170731.pdf
 - 61234567_20170731
 - 3123456789123.pdf
 - 3456789101112.pdf

5131415161718.pdf

6. Quels sont les contrôles et les sanctions éventuellement encourues en cas de non-respect de ces nouvelles dispositions ?

L'ANSM reçoit les modèles de conditionnement modifiés transmis par les titulaires d'AMM concernés.

Dans le cadre de sa mission de surveillance et de contrôle des médicaments mis sur le marché français, l'ANSM peut procéder à des inspections sur sites (établissements pharmaceutiques) ou dans la chaîne de distribution afin de vérifier que les nouvelles dispositions précitées sont mises en œuvre de façon effective par les laboratoires concernés.

En cas de non-respect de ces exigences, l'AMM du médicament concerné peut être suspendue jusqu'à la mise en conformité de l'étiquetage ; des sanctions financières peuvent par ailleurs être prononcées à l'encontre des titulaires d'AMM.