

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

RADICUT (edaravone) 30 mg/100 ml solution injectable pour perfusion

Octobre 2020

Version 2

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tél : 33 (0)1 55 87 39 37 Fax: 33 (0)1 55 87 33 32 mail : atuneurho@ansm.sante.fr	Coordonnées du laboratoire exploitant Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH Willstätterstrasse 30 40549 Düsseldorf Allemagne Tél +49 (0)211 52054-40 Fax : +49 (0)211 52054-499 Distributeur / Exploitant INRESA 1 rue Jean Monnet 68870 Bartenheim Tél : +33 (0)3 89 70 76 60 Fax : +33 (0)3 89 70 78 65 mail : info@inresa.fr
--	--

Table des matières

1. INTRODUCTION	3
1.1 RADICUT (edaravone)	3
1.2 Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)	3
1.2.1 Généralités	3
1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	4
1.3 Information des patients	4
2. MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVIDES PATIENTS	5
2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	5
2.1.2 Suivi médical des patients	6
2.1.3 Arrêt de traitement	7
2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé	7
2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	8
2.4 Rôle des laboratoires Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH et INRESA	8
3. PHARMACOVIGILANCE	9
3.1 Rôle des professionnels de santé	9
3.1.1 Qui déclare ?	9
3.1.2 Que déclarer ?	9
3.1.3 Quand déclarer ?	9
3.1.4 Comment déclarer ?	9
3.1.5 A qui déclarer ?	9
3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients	9
3.3 Rôle des laboratoires Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH et INRESA	9
3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables	10
3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse	10
3.4 Rôle de l'ANSM	10
3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	10
ANNEXES	11

1. INTRODUCTION

1.1 RADICUT (edaravone)

Les radicaux libres, comme le radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$), jouent un rôle d'agent causal majeur dans le développement du trouble vasculaire cérébral résultant de l'ischémie et ont également été impliqués dans le développement et la progression de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

RADICUT (edaravone) élimine les radicaux libres et inhibe la peroxydation lipidique. Il permettrait de supprimer la progression de la SLA en exerçant ses effets inhibiteurs sur le développement des effets oxydants néfastes sur les cellules nerveuses.

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue au Japon en 2001 pour la spécialité RADICUT (edaravone) avec pour indication l'amélioration des symptômes neurologiques, des perturbations des activités quotidiennes et des troubles fonctionnels associés à un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu. Une AMM a ensuite été obtenue en juin 2015 au Japon et en Corée du Sud pour la SLA.

Une AMM a également été octroyée aux Etats-Unis en mai 2017 pour le traitement de la SLA.

En Europe, Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH a déposé une demande d'AMM auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 30 avril 2018. Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH a décidé de retirer ce dossier auprès de l'EMA le 24 mai 2019.

(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/radicava>)

Le rapport bénéfice/risque reste présumé favorable pour les ATU nominatives en prenant en compte l'existence d'une AMM pour la SLA au Japon, en Corée du Sud et aux Etats-Unis et le fait que le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA avait envisagé la possibilité d'une AMM conditionnelle lors de la procédure d'AMM, même si cette option n'a finalement pas été retenue (https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-radicava-edaravone_fr.pdf).

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale,
- ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- l'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques,
- le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel,
- la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

RADICUT ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec les laboratoires Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH et INRESA SAS.

Le protocole décrit :

1. les modalités de suivi et de surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire INRESA et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

INRESA a ainsi l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 12 mois, un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- les caractéristiques des patients traités,
- les modalités effectives d'utilisation du médicament,
- les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissements de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP), pour information, et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs, ici la traduction du résumé des caractéristiques du produit (RCP) (Annexe A) et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU ;

3. les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités ;

4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par le laboratoire à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est également disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de sa mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la présenter à tout médecin consulté.

2. MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de l'ATU, RADICUT (edaravone) est soumis à prescription hospitalière. Seuls les neurologues hospitaliers et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

La dose totale de 60 mg doit être administrée sous forme de deux poches intraveineuses à 30 mg/100 ml à un débit d'environ 1 mg/min (60 min par dose).

Lors du premier cycle, le traitement devra être administré pendant 14 jours consécutifs suivis de 14 jours consécutifs sans traitement.

Pour les cycles suivants, le traitement devra être administré pendant 10 jours consécutifs suivis de 14 jours consécutifs sans traitement.

(cf. Annexe D)

ATTENTION

Compte tenu des risques d'hypersensibilité, RADICUT devra être administré en milieu hospitalier lors du 1^{er} cycle de traitement, sous la responsabilité du médecin prescripteur.

A partir du 2^{ème} cycle de traitement, RADICUT pourra être administré au domicile du patient, après avoir transmis une information complète sur RADICUT au personnel soignant amené à administrer le produit. Le patient et les personnels soignants du domicile devront alors impérativement être informés également des coordonnées du médecin prescripteur de RADICUT qui devra être contacté en cas de besoin.

La perfusion devra être interrompue en cas d'observation de tous signes ou symptômes compatibles avec une réaction d'hypersensibilité.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1. Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire RADICUT (edaravone) dans le cadre d'une ATU peut télécharger directement ce PUT en ligne sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr), à la rubrique ATU ou peut en faire une demande préalable auprès d'INRESA, qui l'adressera en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.
2. Le médecin adresse la demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATU avec e-saturne : www.ansm.sante.fr rubrique ATU). Cette demande d'ATU s'accompagne de la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexe C1).
3. Après évaluation par l'ANSM, un avis favorable est mis à disposition, via l'application e-saturne, du prescripteur et du pharmacien mentionnant notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.
4. Cet avis de l'ANSM, ainsi que la fiche de demande d'accès au traitement (Annexe C1), et le bon de commande, sont envoyés par fax ou par e-mail par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

INRESA
Tél. : 03 89 70 76 60
Fax : 03 89 70 78 65
Email : info@inresa.fr

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Début de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au RADICUT,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), les effets indésirables du RADICUT et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de RADICUT et informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir :

- une fiche de suivi médical (cf. Annexe C2) ;
- soumettre à nouveau une demande d'ATU nominative selon les mêmes modalités que la demande initiale d'ATU.

Après évaluation, comme pour la demande initiale, un nouvel avis favorable est mis à disposition, via l'application e-saturne, du prescripteur et du pharmacien ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

Cet avis de l'ANSM (renouvellement de l'ATU) ainsi que la fiche de suivi de traitement (Annexe C2) sont envoyés avec le bon de commande par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

INRESA Tél. : 03 89 70 76 60 Fax : 03 89 70 78 65 Email : info@inresa.fr

Dans le cadre du PUT de RADICUT, le suivi est le suivant :

1. Première année de traitement :

- Bilan et visite tous les mois lors du premier trimestre :
 - Bilan et visite à M1
 - Bilan et visite à M2
 - Bilan et visite à M3
- Puis bilan et visite à 3 mois : M6
- Puis bilan et visite à 6 mois : M12

2. A partir de la deuxième année de traitement : bilan et visite tous les 6 mois

Le prescripteur devra veiller à planifier ces visites.

A chacun de ces jalons, le prescripteur doit impérativement compléter la fiche de suivi de traitement et donc programmer en amont les bilans biologiques (hépatique et rénal notamment) et cliniques afin de lui permettre de compléter cette fiche dont la transmission à l'ANSM conditionne le renouvellement de l'ATU et donc la délivrance du traitement.

En l'absence de transmission de cette fiche de suivi, l'ANSM ne pourra renouveler l'ATU.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à INRESA à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C3). Il y sera précisé la raison de l'arrêt. Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie (cf. Annexe C4).

Ces fiches complétées doivent être adressées sans délai à :

INRESA E-mail : info@inresa.fr ou Fax : 03 89 70 78 65
--

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un neurologue hospitalier demande un PUT de RADICUT (edaravone), le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide et d'une fiche de demande d'initiation ou de suivi de traitement avant toute dispensation de RADICUT (edaravone).

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à INRESA accompagnée d'une copie de l'ATU nominative et d'une copie de la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexe C1).

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU nominative (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexe C2).

INRESA E-mail : info@inresa.fr ou Fax : 03 89 70 78 65
--

L'expédition de RADICUT (edaravone) par INRESA sera conditionnée à la réception de ces documents.

Par ailleurs, les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent permettre au pharmacien de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH et INRESA ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, en collaboration étroite avec la Filière de Santé Maladies Rares Sclérose Latérale Amyotrophique et Maladies du Neurone Moteur (FILSLAN) mise en place par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS).

L'ANSM évalue les demandes d'ATU nominatives de RADICUT (edaravone) puis octroie ou refuse celles-ci. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 12 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par INRESA. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 12 mois par INRESA aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2.4 Rôle des laboratoires Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH et INRESA

INRESA fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

INRESA honore les commandes de RADICUT (edaravone) émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

1. Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée,
 - c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexe C1).
2. Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée.
3. Pour une ATU renouvelée par l'ANSM, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - c. La copie de la dernière fiche de suivi de traitement dûment complétée (cf. Annexe C2).

Les laboratoires Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH et INRESA, en tant qu'exploitant et distributeur de l'ATU (respectivement) :

- collectent toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partagent les informations de pharmacovigilance avec le CRPV d'Amiens chargé du suivi national de RADICUT (edaravone),
- analysent toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 12 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffusent, tous les 12 mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3. PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration. Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle. Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe C4). En cas de grossesse, remplir également la fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse (cf. Annexe C4). En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C3).

3.1.5 A qui déclarer ?

La déclaration est adressée à :

INRESA E-mail : info@inresa.fr ou Fax : 03 89 70 78 65
--

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

La déclaration doit être faite le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables sur le site internet de l'ANSM à la rubrique « Déclarer un effet indésirable » (www.ansm.sante.fr).

3.3 Rôle des laboratoires Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH et INRESA

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH et INRESA collectent les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respectent les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH a l'obligation de transmettre à EudraVigilance (module EVPM) tous les effets indésirables ayant été portés à sa connaissance, selon les modalités prévues à l'article R.5121-166 du Code de la Santé Publique.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi national sont définies par le CRPV et transmises à Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH et INRESA.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

INRESA établit tous les 12 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de RADICUT (edaravone) et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de RADICUT (edaravone).

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par INRESA tous les 12 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atuneurho@ansm.sante.fr) et au CRPV d'Amiens, en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, INRESA transmet tous les 12 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH et INRESA ainsi que par le CRPV d'Amiens en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- informe Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH et INRESA de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par INRESA avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV d'Amiens a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec RADICUT (edaravone).

Il est destinataire (via Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH/INRESA) des effets indésirables transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH/INRESA de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur (traduction du RCP Japonais de RADICUT (edaravone))

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexes C : Fiches de suivi médical

C1 : Fiche de demande initiale de traitement

C2 : Fiche de suivi de traitement

C3 : Fiche d'arrêt de traitement

C4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse

Annexe D : Modalités d'administration de RADICUT (edaravone)

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Modifiée : Décembre 2016 (10e version) D11

N° de classification standard des produits au Japon

87119

- Agent éliminateur de radicaux libres -

RADICUT[®] EN POCHE pour perfusion par voie intraveineuse

Préparation de 30 mg

< Injection d'édaravone dans la pharmacopée japonaise >

Médicament sur ordonnance

Stockage
Entreposer à température ambiante.

Date d'expiration
Ne pas utiliser au-delà de la date d'expiration indiquée sur l'emballage et la boîte.

N° d'homologation	22200AMX00224
Date d'inscription sur la liste tarifaire des remboursements de l'assurance santé	Avril 2010
Date de commercialisation initiale au Japon	Mai 2010
Date de la dernière indication supplémentaire	Juin 2015

CONTRE-INDICATIONS (RADICUT est contre-indiqué chez les patients suivants.)

- ① Les patients souffrant d'insuffisance rénale grave [L'insuffisance rénale peut être aggravée. Pour une utilisation chez des patients souffrant de sclérose latérale amyotrophique (SLA), consulter les points (3)-(3),4) de la rubrique Précautions importantes.]
- ② Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'édaravone ou l'un des excipients.

DESCRIPTION

Substance active [pour chaque poche (100 ml)]	Édaravone	30 mg
Excipients [pour chaque poche (100 ml)]	Bisulfite de sodium	20 mg
	L-cystéine chlorhydrate	10 mg
	Chlorure de sodium	855 mg
	Hydroxyde de sodium	q.s.
	Acide phosphorique	q.s.
Description/Forme posologique	Solution claire et transparente	
pH	3,5 – 5,0	
Indice de pression osmotique	environ 1 (proportion par rapport à la solution physiologique)	

INDICATIONS

Inhibition de la progression du trouble fonctionnel chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA)

<Précautions relatives aux INDICATIONS>

1. Lorsque ce produit est administré, l'éligibilité du patient doit être évaluée après étude des antécédents, comme la classification de la gravité de la SLA au Japon, de la fonction respiratoire des patients inclus dans les essais cliniques et du résultat de chaque essai clinique pour comprendre l'efficacité et l'innocuité de ce produit. (Consulter la rubrique Essais cliniques.)
2. L'efficacité et l'innocuité de ce produit chez les patients de grade 4 ou supérieur dans la classification de la gravité de la SLA au Japon et chez les patients avec une capacité vitale forcée de moins de 70 % de la valeur normale théorique n'ont pas été établies car l'expérience clinique est limitée chez ces patients. L'administration de ce produit chez ces patients doit être envisagée avec précaution en prenant en compte les risques et les bénéfices attendus.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie habituelle pour les adultes est de deux poches (60 mg d'édaravone) administrées par voie intraveineuse sur 60 minutes une fois par jour.

Habituellement, la durée d'administration et de la période d'arrêt de ce produit est combinée en un cycle de traitement de 28 jours et le cycle doit être répété. Ce produit est perfusé pendant les 14 jours consécutifs de la durée d'administration, suivis par une période d'arrêt de 14 jours lors du 1er cycle, et, à partir du 2e cycle, ce produit est perfusé pendant 10 des 14 jours de la durée d'administration, suivis par une période d'arrêt de 14 jours.

PRÉCAUTIONS

1. Administration prudente (RADICUT doit être administré avec prudence chez les patients suivants)

- (1) Les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou de déshydratation [L'insuffisance rénale aiguë ou le dysfonctionnement rénal peuvent être aggravés. En particulier chez les patients présentant un ratio urée sanguine-créatinine élevé avant l'administration, des cas de décès ont été rapportés. (Consulter la rubrique Précautions importantes.)]
- (2) Les patients présentant des infections [L'insuffisance rénale aiguë ou le dysfonctionnement rénal peuvent être aggravés en raison de la détérioration des conditions systémiques. (Consulter la rubrique Précautions importantes.)]
- (3) Les patients souffrant d'insuffisance hépatique [L'insuffisance hépatique peut être aggravée. (Consulter la rubrique Précautions importantes.)]
- (4) Les patients souffrant de maladies cardiaques [Les maladies cardiaques peuvent être aggravées. Une insuffisance rénale peut également survenir.]
- (5) Les patients présentant des troubles graves de la conscience (c-à-d. avec un score ≥ 100 sur l'échelle Japan Coma Scale, spécifiant que les patients ne se réveillent pas en cas de stimulation externe) [Des cas de décès ont été rapportés chez ces patients. (Consulter la rubrique Précautions importantes.)]
- (6) Les patients âgés [Des cas de décès ont été rapportés chez ces patients. (Consulter la rubrique Précautions importantes.)]

2. Précautions importantes

- (1) Ce produit doit être administré par un médecin parfaitement formé et informé sur ce produit, et ayant suffisamment d'expérience dans le traitement de la SLA.
- (2) Avant d'administrer ce produit, des explications complètes sur les effets indésirables, etc. doivent être données au patient ou à la personne agissant au nom du patient.
- (3) Après administration, une aggravation de l'insuffisance rénale aiguë ou un dysfonctionnement rénal, une maladie hépatique grave et/ou une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) pouvant être fatals peuvent être observés. Parmi ces patients, des cas graves de dysfonctionnement rénal, dysfonctionnement hépatique et/ou des troubles hématologiques, etc. se développant de manière concomitante ont été rapportés.
- (1) Il convient d'effectuer des examens de laboratoire pour la fonction rénale, hépatique et une numération globulaire afin de détecter toute modification précoce des résultats de créatinine, urée sanguine, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), LDH, CK (CPK), nombre de globules rouges et de plaquettes avant ou immédiatement après l'administration car les données de laboratoire peuvent se dégrader peu de temps après l'administration dans la plupart des cas. Pendant l'administration, des examens de laboratoire doivent être effectués régulièrement. Si des données de laboratoire et/ou des symptômes anormaux, comme une oligurie, sont mis en évidence, ce produit doit être arrêté immédiatement et des mesures thérapeutiques adaptées doivent être mises en place. Une surveillance étroite doit également être maintenue après l'arrêt de ce produit.
- (2) Les patients souffrant de déshydratation avant l'administration et présentant un ratio urée sanguine-créatinine élevé ou d'autres signes doivent être étroitement surveillés pendant l'administration car des cas de décès ont été rapportés chez ces patients.

- (3) Une diminution de la créatinine sérique due à une atrophie musculaire peut survenir avec la progression de la maladie chez les patients atteints de SLA. Ainsi l'évolution du niveau de créatinine sérique doit être surveillée pour détecter toute tendance de détérioration, au lieu de comparer les résultats de la créatinine sérique à un point précis à une valeur de référence. Le niveau d'urée sanguine pouvant varier en fonction de la quantité d'eau présente dans le corps, son évolution doit être surveillée pour détecter toute tendance de détérioration, au lieu de comparer les résultats à un point précis à une valeur de référence.
- (4) Chez les patients souffrant d'atrophie musculaire, une évaluation de la fonction rénale risquant peu d'être affectée par la masse musculaire doit être effectuée périodiquement avant et pendant le traitement, comme l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) basée sur le taux de cystatine C sérique, le calcul de la clairance de la créatinine par prélèvement d'urine, en plus de la mesure de la créatinine sérique et de l'urée sanguine.
- (5) Ce produit doit être arrêté immédiatement et des mesures thérapeutiques adaptées doivent être mises en place, en liaison avec un médecin suffisamment informé et ayant assez d'expérience dans le traitement de l'insuffisance rénale si cette dernière survient au cours de l'administration.
- (6) La poursuite de l'administration de ce produit doit être soigneusement étudiée si un antibiotique est coadministré pour le traitement d'infections pendant l'administration de ce produit. Si l'administration se poursuit, les données de laboratoire doivent être surveillées de manière plus fréquente. Après l'administration, les données de laboratoire du patient doivent également être surveillées régulièrement. (Consulter la rubrique Interactions médicamenteuses.)
- (7) Chez les patients souffrant d'infections ou de troubles graves de la conscience (c-à-d. avec un score ≥ 100 sur l'échelle Japan Coma Scale), de nombreux cas de décès ont été rapportés. Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit donc être soigneusement effectuée chez ces patients.
- (8) Les patients âgés doivent être surveillés étroitement car de nombreux cas de décès ont été rapportés chez ces patients.

3. Interactions médicamenteuses

Précautions à prendre en cas de coadministration (RADICUT doit être administré avec précaution en cas d'association avec les médicaments suivants)

Médicaments	Signes, symptômes et traitement	Mécanisme et facteurs de risques
Antibiotiques (céfazoline sodique, chlorhydrate de céfotiam, pipéracilline sodique, etc.)	Les patients doivent être étroitement surveillés et des examens de la fonction rénale doivent être menés régulièrement en cas d'utilisation concomitante d'antibiotiques car le dysfonctionnement rénal peut être aggravé. (Consulter la rubrique Précautions importantes.)	Le mécanisme est inconnu. Ce produit étant principalement excrété par les reins, l'utilisation concomitante d'antibiotiques éliminés par les reins peut augmenter la charge rénale.

4. Effets indésirables

AVC ischémique aigu

Essais cliniques pour la NDA menés au Japon (données disponibles au moment de l'homologation pour la formulation en ampoule)

Trente effets indésirables dus à ce produit ont été rapportés chez 26 des 569 patients (4,57 %). Les principaux effets indésirables ont compris 16 événements de dysfonctionnement hépatique (2,81 %) et 4 événements d'éruption cutanée (0,70 %). Des changements anormaux dans les valeurs des examens de laboratoire ont également été rapportés chez 122 des 569 patients (21,4 %). Les principaux changements anormaux incluaient une fonction hépatique anormale avec une augmentation de l'ASAT (SGOT) chez 43 des 558 patients (7,71 %) et de l'ALAT (SGPT) chez 46 des 559 patients (8,23 %).

Études post-commercialisation (données disponibles à la fin de la période de réexamen pour la formulation en ampoule)

Dans l'étude sur les résultats de l'utilisation du médicament, 709 effets indésirables dus à ce produit ont été rapportés chez 431 des 3 882 patients (11,10 %). Les principaux effets indésirables comprenaient 160 événements de troubles hépatiques/fonctionnement hépatique anormal (4,12 %), 79 événements d'augmentation de l'ASAT (SGOT) (2,04 %), 59 événements d'augmentation de l'ALAT (SGPT) (1,52 %), 34 événements d'augmentation du LDH (0,88 %), 33 événements d'augmentation de la γ -GT (0,85 %), 24 événements d'augmentation de la PAL (0,62 %) et 22 événements d'insuffisance rénale (0,57 %).

Dans l'étude clinique post-commercialisation, 30 effets indésirables dus à ce produit ont été rapportés chez 20 des 194 patients (10,31 %). Les principaux effets indésirables comprenaient 5 événements de dysfonctionnement/trouble de la fonction hépatique (2,58 %), 2 événements d'insomnie (1,03 %) et 2 événements de pyrexie (1,03 %). Des changements anormaux dans les valeurs des examens de laboratoire ont également été rapportés chez 52 des 194 patients (26,8 %). Les principaux changements anormaux incluaient 17 événements d'augmentation de l'ASAT (SGOT) (8,67 %), 12 événements d'augmentation de l'ALAT (SGPT) (6,19 %), 10 événements d'augmentation de l'acide urique (5,15 %) et 9 événements d'augmentation de la créatinine (4,64 %).

Dans l'étude sur l'utilisation spécifiée du médicament chez des patients pédiatriques souffrant d'un AVC ischémique, 6 effets indésirables dus à ce produit ont été rapportés chez 5 des 118 patients (4,24 %). Les principaux effets indésirables incluaient 4 événements de trouble/dysfonctionnement hépatique (3,39 %).

Sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Essais cliniques pour la NDA menés au Japon (données disponibles au moment de l'homologation de l'indication supplémentaire)

Quarante-six effets indésirables dus à ce produit ont été rapportés chez 37 des 317 patients (11,7 %). Les principaux effets indésirables comprenaient 4 événements d'irritation cutanée (1,3 %), 4 événements de troubles hépatiques (1,3 %), 3 événements d'hypertension (0,9 %), 3 événements d'augmentation de la γ -GT (0,9 %) et 3 événements de présence du glucose urinaire (0,9 %).

(1) Effets indésirables importants sur le plan clinique

(1) **Insuffisance rénale aiguë** (0,26 %), **syndrome néphrotique** (0,02 %) : Des examens de la fonction rénale doivent être effectués régulièrement et les patients doivent être surveillés étroitement car une insuffisance rénale aiguë ou un syndrome néphrotique peuvent survenir. Ce produit doit être arrêté et des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en place en cas de baisse de la fonction rénale et/ou de symptômes d'oligurie, etc. (Consulter la rubrique Précautions importantes.)

(2) **Hépatite fulminante** (fréquence indéterminée), **dysfonctionnement hépatique** (0,24 %), **jaunisse** (fréquence indéterminée) : Des examens de la fonction hépatique doivent être effectués régulièrement et les patients doivent être surveillés étroitement car une hépatite grave incluant une hépatite fulminante, un dysfonctionnement hépatique ou une jaunisse avec augmentation significative de l'ASAT (SGOT), l'ALAT (SGPT), la PAL, la γ -GT, du LDH, de la bilirubine sanguine, etc. peut survenir. Ce produit doit être arrêté et des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en place en cas d'anomalies. (Consulter la rubrique Précautions importantes.)

(3) **Thrombocytopénie** (0,08 %), **granulocytopénie** (fréquence indéterminée) : Des examens hématologiques doivent être effectués régulièrement et les patients doivent être surveillés étroitement car une thrombocytopénie ou une granulocytopénie peuvent survenir. Ce produit doit être arrêté et des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en place en cas d'anomalies. (Consulter la rubrique Précautions importantes.)

(4) **Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)** (0,08 %) : Des examens hématologiques doivent être effectués périodiquement car une CIVD peut survenir. Ce produit doit être arrêté et des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en place en cas d'anomalies des examens hématologiques ou de symptômes suspects de la CIVD.

(5) **Atteinte pulmonaire aiguë** (fréquence indéterminée) : Les patients doivent être surveillés étroitement car une atteinte pulmonaire aiguë avec pyrexie, toux, dyspnée et anomalies sur la radiographie du thorax peut survenir. Ce produit doit être arrêté et des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en place, notamment l'administration de corticostéroïdes, en cas de signes d'atteinte pulmonaire aiguë.

(6) **Rhabdomyolyse** (fréquence indéterminée) : Les patients doivent être surveillés étroitement car une rhabdomyolyse peut survenir. Ce produit doit être arrêté et des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en place en cas de myalgie, d'affaiblissement, d'augmentation de la CK (CPK) et d'augmentation de la myoglobine sanguine et/ou urinaire.

(7) **Choc, réaction anaphylactique** (fréquence indéterminée, pour chaque effet) : Les patients doivent être surveillés étroitement car un choc et des réactions anaphylactiques (urticaire, diminution de la pression artérielle et dyspnée, etc.) peuvent survenir. Ce produit doit être arrêté et des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en place en cas d'anomalies.

(2) Autres effets indésirables

Type	Fréquence	5 % > $\geq$ 0,1 %	0,1 % >	Fréquence indéterminée
Hypersensibilité (cutanée)		Irritation cutanée	Rougeur, gonflement, papules, prurit	Érythème (érythème exsudatif multiforme, etc.)

Hématologique	Diminution du nombre de globules rouges, augmentation du nombre de globules blancs, diminution du nombre de globules blancs, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, augmentation du nombre de plaquettes, diminution du nombre de plaquettes		
Site d'injection		Eruption cutanée au site d'injection, rougeur et gonflement au site d'injection	
Hépatique	Augmentation de la bilirubine totale, apparition d'urobilinogène, augmentation de l'ASAT (SGOT), augmentation de l'ALAT (SGPT), augmentation du LDH, augmentation de la PAL, augmentation de la γ -GT	Bilirubinurie	
Rénale	Augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la concentration sérique d'acide urique, protéinurie, hématurie, augmentation de la créatinine	Diminution de la concentration sérique d'acide urique	Polyurie
Gastro-intestinale		Nausée, vomissements	
Autres	Pyrexie, augmentation du cholestérol sérique, augmentation des triglycérides, diminution des protéines sériques totales, augmentation de la CK (CPK), diminution de la CK (CPK), diminution du potassium sérique, augmentation du potassium sérique, présence de glucose urinaire	Sensation de chaleur, augmentation de la pression artérielle, diminution du cholestérol sérique, diminution du calcium sérique, maux de tête	

Les fréquences ont été calculées sur la base des résultats des études cliniques sur des patients souffrant d'un AVC ischémique aigu au Japon, des études post-commercialisation et des essais cliniques sur des patients atteints de SLA menés au Japon (au moment de l'homologation de l'indication supplémentaire).

Remarque

Des mesures thérapeutiques appropriées, comme l'arrêt de ce produit, doivent être mises en place si les symptômes décrits ci-dessus surviennent.

5. Utilisation chez les personnes âgées

Chez les patients âgés, ce produit doit être arrêté et des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en place en cas d'effets indésirables car ils présentent souvent une fonction physiologique affaiblie. Il faut se montrer particulièrement prudent chez les patients âgés car de nombreux cas de décès ont été rapportés chez ces patients. (Consulter la rubrique Précautions importantes.)

6. Utilisation pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement

- (1) Le RADICUT n'est pas conseillé chez la femme enceinte ou pensant l'être. [L'innocuité de ce produit chez la femme enceinte n'a pas été établie.]
- (2) L'allaitement doit être interdit pendant l'administration de ce produit. [Des essais sur des rats ont indiqué que l'edaravone est excrétée dans le lait maternel.]

7. Usage pédiatrique

L'innocuité du RADICUT chez les enfants n'a pas été établie (AVC ischémique aigu : peu d'expérience clinique, sclérose latérale amyotrophique [SLA] : aucune expérience clinique).

8. Précautions d'emploi

Précautions lors de la perfusion

- (1) Ce produit ne doit pas être mélangé à des préparations pour nutrition parentérale totale et/ou à des perfusions d'acides aminés avant administration et il ne doit pas être administré par la même ligne intraveineuse que ces préparations (si le produit est mélangé à ces préparations, la concentration d'edaravone peut diminuer avec le temps).
- (2) Ce produit ne doit pas être mélangé à des perfusions d'anticonvulsifs comme le diazépam, la phénytoïne sodique, etc. (la solution peut se troubler).
- (3) Ce produit ne doit pas être mélangé au canrenoate de potassium (la solution peut se troubler).

9. Autres précautions

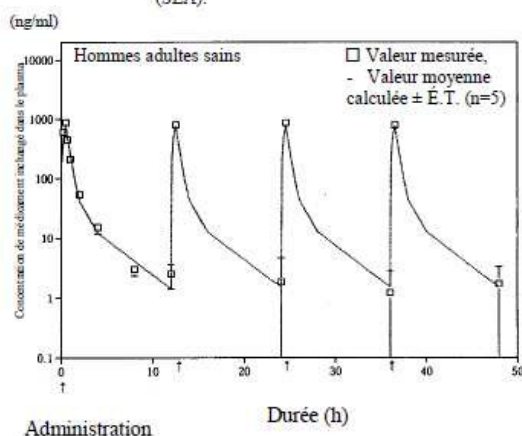
- (1) Des récurrences d'embolie cérébrale ou d'hémorragie cérébrale ont été rapportées pendant ou après l'administration de ce produit.
- (2) Dans une étude continue sur 28 jours en perfusion intraveineuse sur des chiens, des changements symptomatiques, comme une utilisation limitée des membres, une démarche inhabituelle, etc. et une dégénérescence pathologique des fibres nerveuses sur les nerfs périphériques et la moelle épinière (dorsal funiculus), ont été observés à des doses d'edaravone de 60 mg/kg/jour et supérieures.

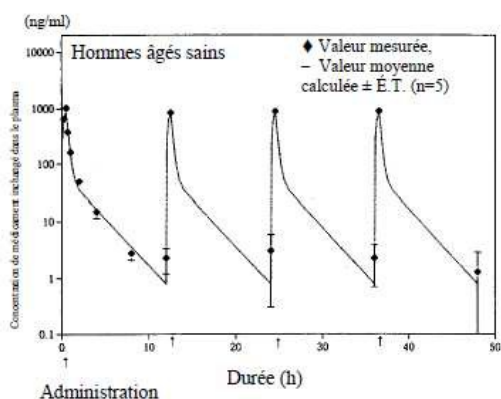
PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

1. Concentration plasmatique¹⁾

Les profils de la concentration de médicament inchangé dans le plasma après plusieurs doses en injection intraveineuse (0,5 mg/kg) sur 30 minutes deux fois par jour pendant 2 jours sur 5 hommes adultes sains et 5 hommes âgés sains de 65 ans ou plus sont illustrés dans les résultats suivants et les paramètres pharmacocinétiques calculés sur la base des profils de concentration du médicament inchangé dans le plasma après la première dose sont fournis dans le tableau suivant.

(Remarque) La dose approuvée pour ce produit est de 30 mg par prise chez les patients souffrant d'un AVC ischémique aigu et de 60 mg par prise chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).





Paramètre pharmacocinétique	(Moyenne ± E.T.)	
	Hommes adultes sains (n=5)	Hommes âgés sains (n=5)
C_{max} (ng/ml)	888 ± 171	1041 ± 106
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0,27 ± 0,11	0,17 ± 0,03
$t_{1/2\beta}$ (h)	2,27 ± 0,80	1,84 ± 0,17

La concentration de médicament inchangé dans le plasma a diminué chez les hommes adultes sains et âgés sains quasiment de la même manière et sans signe d'accumulation.

- Taux de liaison aux protéines sériques²⁾**
Les taux de liaison de l'edaravone (5 μ M et 10 μ M) aux protéines sériques humaines et à l'albumine sérique humaine étaient respectivement de 92 % et 89-91 % (*in vitro*).
- Métabolisme³⁾**
Le principal métabolite chez les hommes adultes sains et âgés sains était le conjugué de sulfate dans le plasma. Du conjugué de glucuronide a également été détecté dans le plasma. Dans les urines, le principal métabolite du produit était le conjugué de glucuronide et du conjugué de sulfate a également été détecté.
- Excrétion³⁾**
Après l'administration par injection intraveineuse répétée de ce produit sur des hommes adultes sains et des hommes âgés sains deux fois par jour pendant deux jours (0,5 mg/kg/30 minutes X 2 fois/jour), 0,7 à 0,9 % et 71,0 à 79,9 % respectivement de la dose a été retrouvée sous forme de médicament non modifié et de métabolites dans les urines jusqu'à 12 heures après chaque dose.
(Remarque) La dose approuvée pour ce produit est de 30 mg par prise chez les patients souffrant d'un AVC ischémique aigu et de 60 mg par prise chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

ESSAIS CLINIQUES

Sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Ce produit n'a pas été évalué dans une étude pouvant clarifier l'effet du médicament sur la survie.

(1) Essai comparatif à double insu contrôlé contre placebo (2e étude de confirmation)⁵⁾

Lors de l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 60 mg d'edaravone ou de placebo chez des patients souffrant de SLA (justifiant une SLA « définie » ou « probable » selon les critères diagnostiques d'El Escorial et les critères révisés d'Airlie House pour la SLA, classés grades 1

ou 2 dans la classification de la gravité de la SLA au Japon, avec une capacité vitale forcée (%CVF) d'au moins 80 % et une durée de maladie jusqu'à 2 ans) en 6 cycles de traitement²⁾, les changements moyens par rapport à la valeur de départ avec l'ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale) révisée comme critère d'évaluation principal sont indiqués dans le Tableau 1 et une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes de traitement.

Tableau 1 : Changements moyens par rapport à la valeur de départ dans le score ALSFRS-R

	Nombre de cas évalués ^{a)}	Scores ALSFRS-R ^{b)}		Changement moyen par rapport à la valeur de départ ^{c,d)}	Comparaison avec le groupe placebo ^{e)}	
		Avant le 1er cycle	À l'évaluation finale ^{e)}		Différence entre les groupes [IC 95 %]	Valeur P
Groupe placebo	66	41,9 ± 2,2	35,0 ± 5,6	-7,50 ± 0,66	2,49 [0,99 ; 3,98]	0,0013
Groupe edaravone	68	41,9 ± 2,5	37,5 ± 5,3	-5,01 ± 0,64		

- Les cas ayant terminé le 3e cycle (ayant atteint le Jour 81 après le début du traitement) ont été évalués.
- Moyenne ± E.T.
- Deux semaines après la fin du 6e cycle ou l'arrêt du traitement (dernière observation rapportée)
- Changement moyen ajusté = erreur type
- Basé sur un modèle d'analyse des écarts entre les groupes de traitement, des changements moyens dans les scores ALSFRS-R en période de rodage, des critères diagnostiques d'El Escorial et d'Airlie House révisés pour la SLA et l'âge comme facteurs

(2) Essai comparatif à double insu contrôlé contre placebo (1er étude de confirmation)⁵⁾

Lors de l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 60 mg d'edaravone ou de placebo chez des patients souffrant de SLA (justifiant une SLA « définie », « probable » ou « probable étayée par des examens paracliniques » selon les critères diagnostiques d'El Escorial et les critères révisés d'Airlie House pour la SLA, classés grades 1 ou 2 dans la classification de la gravité de la SLA au Japon, avec une capacité vitale forcée (%CVF) d'au moins 70 % et une durée de maladie jusqu'à 3 ans) en 6 cycles de traitement²⁾, les changements moyens par rapport à la valeur de départ avec l'ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale) révisée comme critère d'évaluation principal sont indiqués dans le Tableau 2 et une différence statistiquement significative n'a pas été observée entre les groupes de traitement.

Tableau 2 : Changements moyens par rapport à la valeur de départ dans le score ALSFRS-R

	Nombre de cas évalués ^{a)}	Scores ALSFRS-R ^{b)}		Changement moyen par rapport à la valeur de départ ^{c,d)}	Comparaison avec le groupe placebo ^{e)}	
		Avant le 1er cycle	À l'évaluation finale ^{e)}		Différence entre les groupes [IC 95 %]	Valeur P
Groupe placebo	99	41,1 ± 2,9	35,1 ± 7,4	-6,35 ± 0,84	0,65 [-0,90 ; 2,19]	0,4108
Groupe edaravone	100	40,5 ± 3,5	35,3 ± 7,1	-5,70 ± 0,85		

- Les cas ayant terminé le 3e cycle (ayant atteint le Jour 81 après le début du traitement) ont été évalués.
- Moyenne ± E.T.

- c) Deux semaines après la fin du 6^e cycle ou l'arrêt du traitement (dernière observation rapportée)
- d) Changement moyen ajusté = erreur type
- e) Basé sur un modèle d'analyse des écarts entre les groupes de traitement, des changements moyens dans les scores ALSFRS-R en période de rodage, des symptômes initiaux (bulbaires/des membres) et du traitement concomitant au Riluzole comme facteurs.

(3) Étude comparative à double insu contrôlée contre placebo chez des patients souffrant de SLA de grade 3 sur l'échelle de classification de la gravité au Japon ⁽¹⁰⁾

Lors de l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 60 mg d'édaravone ou de placebo chez des patients souffrant de SLA de grade 3 dans la classification de la gravité de la SLA au Japon en 6 cycles de traitement*, les changements moyens par rapport à la valeur de départ avec l'ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale) révisée comme critère d'évaluation principal sont indiqués dans le Tableau 3 et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement.

Tableau 3 : Changements moyens par rapport à la valeur de départ dans le score ALSFRS-R

	Nombre de cas évalués ⁽¹⁾	Scores ALSFRS-R ⁽²⁾		Changement moyen par rapport à la valeur de départ ⁽³⁾⁽⁴⁾	Comparaison avec le groupe placebo ⁽⁵⁾	
		Avant le 1 ^{er} cycle	À l'évaluation finale ⁽⁶⁾		Différence entre les groupes [IC 95 %]	Valeur P
Groupe placebo	12	34,6 ± 3,3	29,2 ± 4,9	-5,00 ± 1,83	-0,52 [-5,62; 4,58]	0,8347
Groupe édaravone	13	32,5 ± 5,5	26,6 ± 9,9	-6,52 ± 1,78		

- a) Les cas ayant terminé le 3^e cycle (ayant atteint le Jour 81 après le début du traitement) ont été évalués.
- b) Moyenne ± É.T.
- c) Deux semaines après la fin du 6^e cycle ou l'arrêt du traitement (dernière observation rapportée)
- d) Changement moyen ajusté ± erreur type
- e) Basé sur un modèle d'analyse des écarts entre les groupes de traitement, des changements moyens dans les scores ALSFRS-R en période de rodage comme facteurs.

* L'administration consécutive une fois par jour pendant 14 jours suivie d'un arrêt de 14 jours de ce produit ont été combinés pour le 1^{er} cycle de traitement. À la fin du 1^{er} cycle, ce produit a été administré pendant 10 jours sur une période de 14 jours, suivie d'un arrêt de 14 jours du deuxième au sixième cycle (le cycle de traitement a été répété 5 fois).

PHARMACOLOGIE

1. Mécanisme d'action

Bien que l'étiologie du développement et de la progression de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) soit inconnue, un lien possible avec le stress oxydatif causé par les radicaux libres est suggéré.

Ce produit élimine les radicaux libres et inhibe la peroxydation lipidique, empêchant ainsi l'effet oxydant néfaste sur les cellules du cerveau (cellules endothéliales vasculaires/cellules nerveuses).

En cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA), ce produit supprime la progression de la maladie en exerçant ses effets inhibiteurs sur le développement des effets oxydants néfastes sur les cellules nerveuses.

2. Effet d'élimination des radicaux libres^{11,12,17-19)}

1. Effet de l'élimination des radicaux libres et effet inhibiteur contre la peroxydation lipidique (*in vitro*)

L'édaravone a montré un effet d'élimination du radical hydroxyl. Il a également inhibé la peroxydation de l'acide linoléique et la peroxydation des lipides dans l'homogénat de cerveau provoquée par le radical hydroxyl proportionnellement à la dose. En outre, il inhibait la peroxydation des lipides du liposome de la membrane phospholipidique artificielle provoquée par les radicaux peroxydes hydrosolubles et liposolubles.

2. Effet d'élimination des radicaux libres dans un modèle d'ischémie cérébrale

L'administration par voie intraveineuse de ce produit à la dose (3 mg/kg) ayant démontré un effet cérébroprotecteur dans un modèle d'ischémie cérébrale (chez le rat) inhibait l'augmentation de radical hydroxyle dans la pénombre de l'ischémie et dans la région reperfusée de l'ischémie.

3. Effet inhibiteur contre les lésions des cellules endothéliales vasculaires provoquées par les radicaux libres (*in vitro*)

1 µM ou plus de ce produit inhibait les lésions des cellules endothéliales vasculaires cultivées *in vitro* provoquées par le 15-HPETE (acide hydroxyperoxyicosatétraénoïque).

3. Études non cliniques liées à l'état pathologique de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)²⁰⁾

Dans des études sur des animaux ayant fait appel à des rats transgéniques avec superoxyde dismutase mutant (connu comme étant le gène responsable de la SLA familiale), l'édaravone a été administré par voie intraveineuse à une dose de 3 mg/kg/h sur une période d'une heure pendant 2 jours, suivi par un arrêt de deux jours représentant un cycle, puis le cycle a été répété jusqu'à la perte du réflexe de redressement. Le résultat a montré un effet inhibiteur significatif sur la réduction de l'angle chez les rats femelles lors d'un test sur plan incliné pour évaluer la fonction motrice globale aux extrémités.

PHYSICOCHIMIE

Dénomination commune : Édaravone

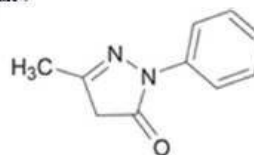
Formule chimique :

5-Méthyl-2-phényl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one

Formule moléculaire : C₁₀H₁₀N₂O

Masse moléculaire : 174,20

Formule structurale :



Description :

L'édaravone se présente sous forme de cristaux blancs à blancs jaunâtres ou sous forme de poudre cristalline. Il est aisément soluble dans l'éthanol (99,5) et dans l'acide acétique (100) et légèrement soluble dans l'eau.

Point de fusion : 127-131 °C

PRÉCAUTIONS POUR LA MANIPULATION

- (1) L'emballage externe du sac en plastique ne doit pas être ouvert avant l'utilisation car un désoxydant y est renfermé pour maintenir la stabilité de ce produit. Ce produit doit être utilisé rapidement après l'ouverture de l'emballage.
- (2) Ce produit ne doit pas être utilisé si la couleur du témoin d'oxygène inséré dans l'emballage extérieur n'est pas rose.

CONDITIONS POUR L'HOMOLOGATION

Un plan de gestion des risques doit être préparé et mis en place de manière appropriée.

RÉFÉRENCES

- 1) Yokota S. et al.: Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 28(3): 693-702
- 2) Yamamoto M. et al.: Jpn. Pharmacol. Ther. 1997; 25(Suppl. 7): 1755-1763
- 3) Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation: The second confirmatory study (internal report)
- 4) Abe, K. et al.: Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener. 2014;15(7-8): 610-617
- 5) Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation: Exploratory studies in patients with Japan ALS severity classification of grade 3 (internal report)
- 6) Mizuno A. et al.: Gen. Pharmacol. 1998;30(4): 575-578
- 7) Yamamoto T. et al.: Brain Res. 1997;762: 240-242 13)
- 8) Watanabe T. et al.: Jpn. Pharmacol. Ther. 1997; 25(Suppl. 7): 1691-1698
- 9) Yamamoto Y. et al.: Redox Rep. 1996;2(5): 333-338
- 10) Watanabe T. et al.: Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1988;33(1): 81-87
- 11) Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation: Effects of MCI-186 in superoxide dismutase (SOD) transgenic rats (amyotrophic lateral sclerosis model) (internal report)

TOUTE DEMANDE DE DOCUMENTATION DOIT ÊTRE ENVOYÉE À :

Service des renseignements concernant la sécurité
Division pharmacovigilance et assurance qualité
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka 541-8505, Japon

Fabriqué et distribué par :

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka 541-8505, Japon

Ce document est une traduction en français de l'encart informatif en japonais.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE
RADICUT 30 mg/100 ml, perfusion par voie intraveineuse
Edaravone**

Votre médecin vous a proposé un traitement par RADICUT (edaravone), médicament développé par le laboratoire Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.

Cette note d'information a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause.

Elle comprend :

- I. des informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- II. des informations sur le médicament : notice destinée au patient
- III. les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

I. Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

RADICUT (edaravone) est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) mais dont la sécurité et l'efficacité dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament dispose d'une AMM aux Etats-Unis et au Japon, mais pas encore en France. Son utilisation dans le cadre de l'ATU est donc soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM après analyse sous forme d'un rapport tous les 12 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site Internet (www.ansm.sante.fr).

Données personnelles et confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de RADICUT (edaravone) lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à INRESA et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de RADICUT (edaravone) avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens en charge du suivi national.

En tant que responsable de traitement, le laboratoire INRESA est tenu au respect des dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée. Ce traitement de données personnelles a pour finalités : la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de RADICUT (edaravone) dans le cadre de l'ATU. La nature des données collectées concernant votre santé : notamment l'historique de votre maladie, vos antécédents personnels, les pathologies ou événements associés, les traitements concomitants, les informations relatives à l'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du médecin, les examens et leurs résultats, la tolérance du traitement initié, la nature et la fréquence des effets indésirables.

Vous bénéficiez par l'intermédiaire de votre médecin, d'un droit d'accès aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui, mais également d'un droit de portabilité, d'effacement de vos données personnelles ou une limitation du traitement. Vous disposez

également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données susceptibles d'être utilisées. Vous pouvez exercer les droits énoncés ci-avant et vous opposer au traitement de vos données par l'intermédiaire soit de votre médecin, soit par un autre médecin de votre choix. Vous avez également le droit de signaler une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL). Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par RADICUT (edaravone) est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

II. Informations sur RADICUT (edaravone)

Vous trouverez ci-après la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amenés à consulter.

Notice destinée au patient

RADICUT 30 mg/100 ml, perfusion par voie intraveineuse

Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.

Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.

Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou au pharmacien hospitalier qui vous a délivré RADICUT (edaravone).

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Informations délivrées dans cette notice :

1. Qu'est-ce-que RADICUT (edaravone) ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de commencer un traitement par RADICUT (edaravone) ?
3. Comment prendre RADICUT (edaravone) ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver RADICUT (edaravone) ?
6. Autres informations

1. Qu'est-ce-que RADICUT (edaravone) ?

RADICUT (edaravone) est un médicament qui protège les cellules du cerveau en éliminant les radicaux libres qui ont un effet néfaste. Il est utilisé chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). La SLA est une maladie neurodégénérative des motoneurones. Elle provoque une paralysie progressive de l'ensemble de la musculature, accompagnée d'une diminution de la masse musculaire.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de commencer un traitement par RADICUT (edaravone) ?

- **Ne prenez jamais RADICUT (edaravone) dans les cas suivants :**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'edaravone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice (« Autres informations »),
- Si vous avez une maladie de rein sévère (insuffisance rénale sévère).

- **Mises en garde spéciales**

RADICUT (edaravone) contient du bisulfite de sodium, qui peut provoquer des réactions allergiques chez les patients présentant des antécédents d'allergie.

La sensibilité aux sulfites est plus répandue chez les personnes asthmatiques. Ces réactions allergiques comprennent des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme mettant la vie en danger, ainsi que des symptômes asthmatiques moins graves.

- **Avertissements et précautions**

Informez votre médecin, votre pharmacien hospitalier ou votre infirmier(ère) avant de prendre RADICUT (edaravone) :

- si vous avez des antécédents d'hypersensibilité (tels que rougeurs ou éruption cutanée),
- si vous avez des antécédents de symptômes d'anaphylaxie (tels que baisse de la pression artérielle, urticaire, et dyspnée),
- si vous êtes asthmatique,
- si vous contrôlez votre apport alimentaire en sodium. En effet, RADICUT (edaravone) contient 1720 mg de chlorure de sodium (l'ingrédient principal du sel de cuisine) dans chaque dose constituée de 2 x 100 ml poche pour perfusion. Ceci est équivalent à 34% de la dose journalière recommandée pour un adulte et doit être pris en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

- **Enfants et adolescents**

Si vous avez moins de 18 ans, l'utilisation de RADICUT (edaravone) n'est pas recommandée car il n'y a pas d'information disponible chez ces patients.

- **Utilisation d'autres médicaments**

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

- **Grossesse et allaitement**

Vous ne DEVEZ PAS prendre RADICUT (edaravone) si vous êtes enceinte, si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement ou si vous allaitez.

Si vous pensez que vous êtes enceinte ou si vous avez l'intention d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de prendre RADICUT (edaravone).

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous pouvez conduire ou utiliser des machines après la prise de RADICUT (edaravone).

3. Comment prendre RADICUT (edaravone) ?

RADICUT (edaravone) vous sera administré par un professionnel de santé, par perfusion dans une de vos veines (voie intraveineuse). La dose recommandée est de 60 mg, administrés sur une période d'une heure.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, RADICUT (edaravone) peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin, infirmier(ère) ou pharmacien si vous observez l'un de ces effets indésirables pendant votre traitement avec RADICUT (edaravone).

Les effets indésirables de RADICUT (edaravone) sont les suivants :

Effets fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Troubles hépatiques (du foie)
- Eruption cutanée

Effets peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Eczéma
- Présence de glucose dans votre urine
- Bilan sanguin hépatique anormal

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer rapidement votre médecin, infirmier(ère) ou pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Les modalités de déclaration sont détaillées au paragraphe III de cette note d'information.

5. Comment conserver RADICUT (edaravone) ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Date de péremption

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, la poche et son emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

RADICUT (edaravone) doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

RADICUT (edaravone) contient un indicateur d'oxygène à l'intérieur de la poche, de couleur rose. S'il est devenu bleu ou violet, le médicament ne doit pas être utilisé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Autres informations

RADICUT (edaravone) contient:

- la substance active est l'edaravone. Chaque poche pour perfusion de 100 ml contient 30 mg d'edaravone.
- les autres composants sont le bisulfite de sodium, le chlorhydrate hydraté de L-cystéine, le chlorure de sodium et de l'eau pour perfusion, avec de l'acide phosphorique et de l'hydroxyde de sodium présents en petites quantités.

A quoi ressemble la poche de RADICUT (edaravone) ?

RADICUT (edaravone) se présente sous la forme d'une solution aqueuse, limpide, incolore, contenue dans une poche pour perfusion contenant 100 ml de solution. Chaque poche est enveloppée dans un emballage extérieur en PVA. Il y a 2 poches par boîte.

Représentant européen du fabricant : Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH Willstätterstrasse 30 40549 Düsseldorf Allemagne	Fabricant : Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 3-2-10, Dosho-machi, Chuo-Ku Osaka Japan
--	--

III. Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue du ou des effets indésirables sur le site Internet de l'ANSM à la rubrique « Déclarer un effet indésirable » (www.ansm.sante.fr).

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous les documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

ANNEXES C

C1 : Fiche de demande initiale de traitement

C2 : Fiche de suivi de traitement

C3 : Fiche d'arrêt de traitement

C4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse

**Autorisation temporaire d'Utilisation (ATU) Nominative
RADICUT 30mg/100ml, poche pour perfusion intraveineuse
(edaravone)**

FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT	Page 1/3
--	----------

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec la demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de la transmettre à l'ANSM.

*Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche ET de l'ATU nominative de l'ANSM devra être adressée à :
INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou par mail à info@inresa.fr*

IDENTIFICATION DU PATIENT			
Initiales Patient : (3 premières lettres du nom / 2 premières lettres du prénom)			
Date de naissance : (JJ/MM/AAAA)			
Sexe : M ☐ F ☐		Poids : _____ kg Taille : _____ cm	
INFORMATIONS CLINIQUES :			
• Antécédents d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de RADICUT	☐ oui	☐ non	
• Présence d'infections	☐ oui	☐ non	
• Maladie cardiaque	☐ oui	☐ non	
• Grossesse ou allaitement	☐ oui	☐ non	
• Moyen contraceptif efficace mis en place chez les femmes susceptibles de procréer	☐ oui	☐ non	
• Transaminases hépatiques (ALAT, ASAT) > 3N	☐ oui	☐ non	
• Clairance de la créatinine ≤ 50ml/min	☐ oui	☐ non	

PATHOLOGIE			
Date du diagnostic :			
Critère diagnostique d'EL Escorial pour la SLA à la date de demande d'ATU	Probable avec EMG	☐ oui	☐ non
	Probable	☐ oui	☐ non
	Défini	☐ oui	☐ non
Score global ALSFRS-R : (ALS functional rating scale - revisited)	lors du diagnostic :		
	à la date de la demande d'ATU :		
Capacité vitale forcée : (CVF - en % de la valeur théorique)	lors du diagnostic :		
	à la date de la demande d'ATU :		
Les 12 items de l'échelle ALSFRS-R sont cotés 4, 3 ou 2 à la date de la demande d'ATU (aucun n'est coté 0 ou 1)			☐ oui ☐ non

FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT (RADICUT 30mg/100ml)		Page 2/3
Initiales Patient : nom prénom 		
PATHOLOGIE (suite)		
Date d'apparition du premier symptôme :		
Siège/emplacement du premier symptôme :	☐ bulbaire ☐ thoracique ☐ membre supérieur ☐ membre inférieur	
Signes de dénervation ENMG dans le (ou les) territoire(s) atteint(s)		☐ oui ☐ non

TRAITEMENTS ANTERIEURS DANS L'INDICATION						
	Oui	Non	Si non, pourquoi ?	Date de début et date de fin ou Durée de traitement	Posologie	Motif de l'arrêt
Riluzole						
Tocophérol						
Autre(s) :						

Posologie habituelle par jour : 60 mg (par voie intraveineuse sur période d'une heure)

Traitement(s) associé(s) : ☐ oui ☐ non (si oui, compléter le tableau ci-dessous)

TRAITEMENT(S) CONCOMITANT(S) DANS L'INDICATION		
Médicaments en association avec édaravone dans la même indication	Date de début (JJ/MM/AA)	Posologie par jour
Riluzole		
Tocophérol		
Autre(s):		

TRAITEMENT(S) SYMPTOMATIQUE(S) ASSOCIE(S)		
Médicaments symptomatiques en association avec édaravone dans l'indication	Date de début (JJ/MM/AA)	Posologie par jour

Initiales Patient : nom prénom

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom, Prénom : Spécialité : Hôpital : Service : Tél : Mail : Date et signature	Nom, Prénom : Hôpital : Tél : Fax : Mail : Date et signature

**Autorisation temporaire d'Utilisation (ATU) Nominative
RADICUT 30mg/100ml, poche pour perfusion intraveineuse
(edaravone)**

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT A 1, 3, 6 et 12 MOIS PUIS TOUS LES 6 MOIS Date : 	Page 1/2
Initiales Patient : nom prénom (3 premières lettres du nom / 2 premières lettres du prénom) Date de naissance : (JJ/MM/AAAA) Sexe : M ☐ F ☐ Poids : kg Taille : cm N° de l'ATU du patient : 	

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de la transmettre à l'ANSM.

**Pour toute commande de produit, une copie de cette fiche ET du renouvellement de l'ATU nominative de l'ANSM devra être adressée à :
INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou par mail à info@inresa.fr**

Informations sur le traitement par RADICUT (edaravone)			
Date d'initiation du traitement :			
Nombre total de jours de traitement :		Nombre total de cycles de traitement :	
Transaminases hépatiques (ALAT, ASAT) > 3N Date du dernier bilan :/...../.....			☐ oui ☐ non
Clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min Y a-t-il eu une diminution significative rapide de la clairance de la créatinine Date du dernier bilan :/...../.....			☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non
Y a-t-il eu survenue d'effets indésirables ¹ ?			☐ oui ☐ non

¹ Si oui, veuillez compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse » (C4)

Bilan de la pathologie	
Score ALSFRS-R (ALS functional rating scale – révisée)	
Capacité vitale forcée (CVF – en % de la valeur théorique)	
Le patient a-t-il été mis sous VNI ? Si oui, date :/...../.....	☐ oui ☐ non
Le patient a-t-il subi une trachéotomie ? Si oui, date :/...../.....	☐ oui ☐ non
Le patient a-t-il eu besoin d'une ventilation permanente (plus de 23 heures par jour) ?	☐ oui ☐ non
Le patient est-il alimenté par gastrostomie ? Si oui, date de pose :/...../.....	☐ oui ☐ non
Evaluation globale de l'efficacité du traitement – état clinique :	☐ stable ☐ peu évolutif ☐ aggravé

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT A 1, 3, 6 et 12 MOIS PUIS TOUS LES 6 MOIS	Date :
---	---

Page 2/2

Initiales Patient : nom prénom (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)

Poursuite du traitement par RADICUT (édaravone)

Posologie habituelle par jour : 60 mg (par voie intraveineuse sur période d'une heure)

Justification de la poursuite du traitement

Traitement(s) associé(s) : ☐ oui ☐ non

Si oui, compléter le tableau ci-dessous :

Traitement(s) concomitant(s) dans l'indication				
Médicaments en association avec édaravone dans la même indication	Date de début (JJ/MM/AA)	Date de fin (JJ/MM/AA)	Posologie par jour	Si arrêt, motif
Riluzole	/...../.....	/...../.....		
Tocophérol	/...../.....	/...../.....		
Autre(s) :	/...../...../...../.....	/...../...../...../.....		

Traitement(s) symptomatique(s) associé(s)				
Médicaments symptomatiques en association avec édaravone dans l'indication	Date de début (JJ/MM/AA)	Date de fin (JJ/MM/AA)	Posologie par jour	Si arrêt, motif
	/...../.....	/...../.....		
	/...../.....	/...../.....		

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom, Prénom : Spécialité : Hôpital : Service : Tél : Fax : Mail : Date et signature	Nom, Prénom : Hôpital : Tél : Fax : Mail : Date et signature

**Autorisation temporaire d'Utilisation (ATU) Nominative
RADICUT 30mg/100ml, poche pour perfusion intraveineuse
(edaravone)**

FICHE D'ARRET DU TRAITEMENT	Date :	Page 1/1
------------------------------------	--	----------

MEDECIN	PATIENT
Nom, Prénom : _____	Initiales du patient : nom prénom
Spécialité : _____	Date de naissance :
Hôpital : _____	Sexe : M ☐ F ☐ Poids : _____ kg
Service : _____	Taille : _____ cm
Tél : _____	n° de l'ATU du patient : _____
Fax : _____	
Mail : _____	

CLINIQUE
Date d'initiation du traitement :
Date de la dernière administration :
Nombre total de jours de traitement : Nombre total de cycles de traitement :
Posologie par jour avant l'arrêt du traitement :
Motif de l'arrêt :
☐ Effet thérapeutique non satisfaisant ☐ Souhait du patient d'arrêter le traitement ☐ Patient perdu de vue, date de la dernière visite ☐ Effet indésirable lié à RADICUT, compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse » en annexe ☐ Décès : Préciser la date : Décès suspecté être lié au traitement par RADICUT ☐ oui ☐ non Si oui, compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse » en annexe ☐ Grossesse Si la patiente a débuté une grossesse, compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse » en annexe et l'envoyer à INRESA. ☐ Autre raison, préciser : _____ _____ _____
Merci de transmettre cette fiche à : INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou mail à info@inresa.fr

**Autorisation temporaire d'Utilisation (ATU) Nominative
RADICUT 30mg/100ml, poche pour perfusion intraveineuse
(edaravone)**

DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE Date :
ET/OU DE SIGNALEMENT DE
GROSSESSE

Page 1/3

A compléter par un professionnel de santé et à envoyer à INRESA par télécopie : 03 89 70 78 65 ou email : info@inresa.fr, IMMEDIATEMENT POUR TOUT EFFET INDESIRABLE

n° de l'ATU du patient :

NOTIFICATEUR

Nom, Prénom : _____

Spécialité : _____

Service : _____

Hôpital : _____

Tél : _____

Adresse : _____

Fax : _____

Mail : _____

PATIENT

Initiales du patient : nom prénom

Date de naissance :

Sexe : M ☐ F ☐ Poids : _____ kg

SIGNALEMENT D'UNE GROSSESSE

Date de début :

Coordonnées du médecin qui suit la grossesse :

Nom, prénom : _____

Tél. : _____

Adresse : _____

Antécédents médicaux pertinents :

Page 2/3

GRAVITE

INTENSITE

☐ **Effet jugé grave (cocher l'une des cases ci-dessous)**

☐ décès, préciser la cause du décès :
.....

☐ mise en jeu du pronostic vital

☐ incapacité ou invalidité importantes ou durables

☐ hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

☐ anomalie/malformation congénitale

☐ autre, à préciser :
.....

☐ **Effet jugé non grave**

☐ Légère

☐ Modérée

☐ Sévère

Page 38 sur 41

MESURES PRISES		Page 3/3
☐ Aucune ☐ Arrêt définitif du traitement suspecté ☐ Modification de la posologie : _____ mg/jour ☐ Traitement correcteur (tableau ci-dessous) ☐ Hospitalisation du au ☐ Interruption du traitement suspecté du au 		
Nom du produit, posologie, voie d'administration	Du	Au
		
		
		
Autres mesures prises :		
En cas d'interruption du traitement suspecté : Posologie au moment de l'arrêt : _____ mg/jour Disparition de l'effet indésirable ☐ oui ☐ non Arrêt du au Reprise du traitement : Modification de la posologie : ☐ oui ☐ non Si oui, préciser : Reprise le Réapparition de l'effet indésirable ☐ oui ☐ non		

EVOLUTION

☐ Guérison, le :

☐ Séquelles, préciser : _____

☐ Patient non rétabli

☐ Situation inconnue, motif : _____

☐ Décès le :

CONCLUSION : RELATION ENTRE L'EFFET INDESIRABLE ET RADICUT

L'effet indésirable semble lié à RADICUT : ☐ oui ☐ non

Si non, autre cause possible :

☐ autre traitement suspecté, préciser : _____

☐ pathologie traitée

☐ autre cause, préciser : _____

☐ cause non connue

NOTIFICATEUR

Date :

Signature et cachet

Merci de transmettre cette fiche à :
INRESA
par fax au 03 89 70 78 65 ou mail à info@inresa.fr

Annexe D : Modalités d'administration de RADICUT (edaravone)

Dosage, administration et calendrier de perfusion de l'edaravone

Dose totale de 60 mg administrée sous forme de deux poches intraveineuses à 30 mg/100 mL, à un débit d'environ 1 mg/min (60 min par dose)

Interrompre sans délai la perfusion lors de l'observation de tout signe ou symptôme compatible avec une réaction d'hypersensibilité

Peut être prescrit concomitamment avec du riluzole

Les autres médicaments ou préparations ne doivent pas être injectés dans la poche de perfusion ou être mélangés avec l'edaravone

Se reporter à l'encart informatif pour des informations de prescription complètes.



©Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation: Tous droits réservés.

1

Administer l'edaravone

Préparation de la poche de perfusion

Ce guide explique comment préparer correctement la poche de perfusion pour administrer l'edaravone.

Veuillez suivre ces instructions pour éviter d'endommager le site de connexion de la poche et prévenir la fuite de médicament.

Le produit doit être utilisé rapidement après l'ouverture de l'emballage. Ne pas utiliser le produit si le témoin d'oxygène est devenu bleu ou violet avant l'ouverture de l'emballage.



©Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation: Tous droits réservés.

1