

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par

Vérapamil*

dans le

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE L'ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE

***Sont concernés par cette RTU les spécialités suivantes :**

Formes à libération immédiate :

ISOPTINE 40 mg, comprimé enrobé
VERAPAMIL TEVA 40 mg, comprimé pelliculé

ISOPTINE 120 mg, gélule
VERAPAMIL SANDOZ 120 mg, comprimé pelliculé
VERAPAMIL TEVA 120 mg, comprimé pelliculé

Formes à libération prolongée :

VERAPAMIL MYLAN L.P. 120 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
VERAPAMIL TEVA L.P. 120 mg, gélule à libération prolongée

ISOPTINE L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
VERAPAMIL BIOGARAN L.P. 240 mg, gélule à libération prolongée
VERAPAMIL EG L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
VERAPAMIL MYLAN L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
VERAPAMIL RATIOPHARM L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
VERAPAMIL SANDOZ L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
VERAPAMIL TEVA L.P. 240 mg, gélule à libération prolongée

OCTOBRE 2015. 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 30 00

E-mail : rtu@ansm.sante.fr

LABORATOIRES

ABBOTT PRODUCTS SAS

42 rue Rouget de Lisle
92150 SURESNES

BIOGARAN

15 Boulevard Charles de Gaulle
92700 COLOMBES

EG Labo

12 rue Danjou
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

Mylan

117, allée des Parcs
69792 Saint-Priest Cedex

SANDOZ

49 avenue Georges Pompidou
92300 LEVALLOIS PERRET

TEVA SANTE

Cœur Défense
100-110 Esplanade du Général de Gaulle
92931 LA DEFENSE

1 LES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

Généralités

L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique issu de la loi du 29 décembre 2011 et modifié par la loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014 permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une recommandation temporaire d'Utilisation (RTU) autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à trois ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

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

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels,
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi ; ce suivi particulier a pour double objectif de confirmer *in fine* le bien-fondé de cette utilisation hors AMM ou non, et d'assurer dans cette attente la sécurité des patients traités dans ce cadre dérogatoire.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités,

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du produit.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

1. Des fiches de suivi (d'initiation, de suivi et d'arrêt du traitement) permettant le recueil des données d'efficacité et de sécurité des patients traités dans le cadre de la RTU (Voir Annexe I).
2. Un argumentaire sur l'utilisation du médicament concerné dans le cadre de la RTU (cf. annexe II).
3. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du produit dans le cadre de son AMM consultable sur le site internet suivant <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.

4. Une information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. note d'information **Annexe III**). Le patient peut consulter la notice du produit dans le cadre de son AMM présente dans les boîtes de médicament, et également consultable sur le site internet suivant <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- 5 Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, ainsi que les formulaires de signalement des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament à destination d'une part des professionnels de santé et d'autre part des patients (cf. Annexe IV).

Un exemplaire du protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) qui mentionne également la date d'entrée en vigueur de la RTU. Il est également mis à la disposition des prescripteurs concernés par les laboratoires.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs seront recueillies et analysées par le laboratoire concerné et transmises périodiquement à l'ANSM. Ces données comporteront notamment:

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance).
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2 LE VERAPAMIL ET L'AMM

Le vérapamil est un antihypertenseur aux propriétés anti arythmiques de classe IV, autorisé dans le cadre d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de l'hypertension, de l'angor et de certains types d'arythmies.

Différentes spécialités contenant du vérapamil coexistent dans les mêmes indications (cf. base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>), qui diffèrent selon les dosages et les formes pharmaceutiques. La forme injectable n'est pas concernée par cette RTU.

Vérapamil 40 mg :

- Traitement de l'angor sous toutes ses formes.
- Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires.

Vérapamil 120 mg à libération immédiate ou prolongée :

- Traitement de l'angor sous toutes ses formes.
- Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires.
- Hypertension artérielle.
- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêtabloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque

Vérapamil 240 mg à libération prolongée :

- Hypertension artérielle.
- Traitement de l'angor stable.

Dans le cadre de son AMM, le vérapamil est disponible en France sur prescription (Liste I).

3. LE VERAPAMIL DANS LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE L'ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE : MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION ET DE SUIVI DES PATIENTS

Sont concernés par cette RTU les spécialités suivantes :

Formes à libération immédiate :

ISOPTINE 40 mg, comprimé enrobé
VERAPAMIL TEVA 40 mg, comprimé pelliculé

ISOPTINE 120 mg, gélule
VERAPAMIL SANDOZ 120 mg, comprimé pelliculé
VERAPAMIL TEVA 120 mg, comprimé pelliculé

Formes à libération prolongée :

VERAPAMIL MYLAN L.P. 120 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
VERAPAMIL TEVA L.P. 120 mg, gélule à libération prolongée

ISOPTINE L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
VERAPAMIL BIOGARAN L.P. 240 mg, gélule à libération prolongée
VERAPAMIL EG L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
VERAPAMIL MYLAN L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
VERAPAMIL RATIOPHARM L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
VERAPAMIL SANDOZ L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
VERAPAMIL TEVA L.P. 240 mg, gélule à libération prolongée

La présente RTU vise à encadrer l'utilisation des spécialités contenant du vérapamil dans une indication autre que celle de l'AMM, à savoir le :

- *Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face*

via la mise en place d'un protocole de suivi, établi par l'ANSM en concertation avec les laboratoires concernés par cette RTU.

Au cours des essais cliniques, le vérapamil a montré une efficacité dans la prophylaxie de l'algie vasculaire de la face. Ces données sont détaillées en Annexe II.

3.1 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT

Outre l'indication, la posologie et les mises en garde, les autres mentions concernant le vérapamil notamment les contre-indications, les modalités de surveillance du patient, l'adaptation posologique, les modalités d'administration, les effets indésirables attendus sont identiques à celles de l'AMM. Il est donc impératif que le médecin prescrivait du vérapamil dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM (cf. base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Critères de prescription :

- Algie vasculaire de la face répondant aux critères de l'International Headache Society (IHS) (3^{ème} édition juillet 2013) (cf. fiche d'initiation).

Les données d'évolution de la maladie devront être appréciées 4 semaines après l'introduction du traitement.

Posologie :

Pour les AVF épisodiques : 120 mg 2 fois par jour avec une augmentation de 120 mg tous les 2-7 jours jusqu'à 480 mg. Au-delà, les doses peuvent être augmentées suivant le même schéma jusqu'à l'obtention de la dose nécessaire pour contrôler les crises jusqu'à une posologie maximale de 720 mg. L'arrêt du traitement doit aussi être progressif : 1 comprimé tous les 5-7 jours. En cas de réapparition des crises, revenir à la dose du palier précédent.

Pour les AVF chroniques : La posologie nécessaire peut aller jusqu'à 960 mg/j. Exceptionnellement des doses de 1200 mg/j peuvent être proposées.

Pendant une crise, le vérapamil peut être associé aux triptans.

Contre-indications :

Ce sont celles de l'AMM du vérapamil, à savoir :

- hypersensibilité au chlorhydrate de vérapamil ou à un des excipients.
- blocs auriculoventriculaires du 2^{ème} et du 3^{ème} degrés non appareillés.
- choc cardiogénique, insuffisance cardiaque non contrôlée, infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension et/ou insuffisance ventriculaire gauche).
- hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg).
- dysfonctions sinusales.
- fibrillation / flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- en association avec le dantrolène (perfusion), l'aliskiren, le millepertuis, le sertindole.

Par ailleurs, l'association du vérapamil avec l'ivabradine est contre-indiquée (AMM du Procoralan®).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Ce sont celles de l'AMM auxquelles s'ajoutent des contrôles de la pression artérielle et des ECGs spécifiquement demandés dans le cadre de cette RTU, voire des avis cardiologiques (voir ci-dessous).

Un contrôle de la pression artérielle (PA) et de l'ECG est indispensable chez tous les patients avant l'instauration du traitement par vérapamil (en cas d'anomalie une consultation cardiologique est nécessaire) et avant chaque augmentation de dose. Lorsque la dose de 480 mg/j est atteinte le contrôle de la PA et de l'ECG doit aussi être réalisé entre 7 et 10 jours après l'augmentation de la dose.

En cas d'ajout ou d'arrêt d'un médicament susceptible de modifier les concentrations plasmatiques de vérapamil dans le cadre d'une interaction médicamenteuse ce contrôle est également nécessaire. Un contrôle ECG annuel doit être réalisé même en absence de modification de la dose en cas d'utilisation chronique.

La surveillance doit être complétée par un suivi par un cardiologue en cas d'apparition d'une anomalie à l'ECG et/ou d'une mauvaise tolérance tensionnelle.

Insuffisance cardiaque : celle-ci doit être contrôlée avant la mise au traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire:

- de surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (effets additifs).
- de contrôler les concentrations de digoxine et d'adapter la posologie (car le vérapamil peut augmenter de façon importante les concentrations plasmatiques de digoxine).

Bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré : celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration).

Bradycardie: utiliser ce médicament avec précaution en cas de bradycardie.

Insuffisance hépatique : la métabolisation est dans ce cas considérablement ralentie; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5.

Atteinte hépatique : des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immuno-allergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen ont été rarement rapportées chez les patients recevant du vérapamil. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de procéder à un dosage des enzymes hépatiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de manière définitive.

Atteinte rénale : le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

Pathologies neuromusculaires : le vérapamil doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie affectant la transmission neuromusculaire (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton) ou une dystrophie musculaire de Duchenne avancée.

Sujets âgés : le volume de distribution et la clairance totale sont fortement diminués; par ailleurs, la biodisponibilité du vérapamil est plus élevée chez ces sujets que chez l'adulte. Il faut donc réduire la posologie et ne l'augmenter que progressivement.

La prise de ce médicament est déconseillée avec les bêtabloquants, la colchicine, l'esmolol, le triazolam, l'amiodarone (avec le vérapamil injectable), la quinidine.

Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de cette RTU, la prescription initiale du vérapamil est réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins des structures spécialisées dans la prise en charge de la douleur.

3.2 MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Afin d'assurer le suivi des patients et de colliger les données au décours de chacune des visites prévues par le protocole de suivi, une fiche de suivi spécifique à chacune des visites devra être remplie (voir modèles, Annexe I).

Les patients ayant débuté le traitement par verapamil avant la mise en place de la RTU doivent également être suivis dans le cadre de cette RTU.

Visite J1 : Fiche d'initiation

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie les critères de prescription,
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices

- susceptibles d'être apportés par le médicament, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- 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 III) et le formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe IV). De plus, il lui recommande de lire avant de prendre le traitement la notice patient du médicament qui lui aura été délivrée (fournie dans chaque conditionnement de médicament),
 - informe, si possible, le médecin traitant du patient,
 - remplit la fiche d'initiation (cf. Annexe I),
 - porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU »,
 - motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visites de suivi

Lors de la poursuite du traitement ou pour les patients dont le traitement a été initié avant la mise en place de la RTU, le médecin prescripteur devra colliger et transmettre les données de suivi de son patient, selon les modalités prévues dans les fiches de suivi (cf. Annexe I). Ces visites devront être réalisées à un rythme mensuel durant la première année de traitement.

Pour les formes épisodiques, une consultation avec le neurologue est nécessaire si la crise dure plus de 2 à 3 mois. Pour les formes chroniques, une consultation neurologique est nécessaire tous les 6 mois.

En cas de survenue d'effet indésirable, le prescripteur doit le déclarer dès que possible au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. formulaire en Annexe IV).

Arrêt du traitement

En cas d'arrêt de traitement, le prescripteur le signalera à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe I) et renseignera la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable, le formulaire de déclaration d'effet indésirable devra être également rempli par le prescripteur (cf. Annexe IV).

4. MODALITES DE SAISIE ET EXPLOITATION DES DONNEES

Les données des patients suivis dans le cadre de cette RTU seront saisies par le médecin prescripteur dans un cahier de recueil de données informatisé accessible via une connexion internet sécurisée (avec login et mot de passe) à l'adresse suivante : <https://rtuverapamil.clinfile.com>. En cas de difficulté de connexion au portail, les fiches pourront être envoyées à : verapamil@unamis.com ou être faxées au 01 40 89 73 90.

La saisie des données des patients par les professionnels de santé est fortement recommandée.

Les données seront analysées par la CRO-Cellule RTU Vérapamil pour le compte des laboratoires. Ces données feront l'objet de rapports périodiques annuels rédigés par les laboratoires et transmis à l'ANSM. Le résumé de ces rapports validé par l'ANSM sera diffusé sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

5. PROTECTION DES DONNEES PERSONNELLES

Les modalités de recueil et de traitement de données à caractère personnel dans le cadre de cette RTU ont été autorisées par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le recours à des données indirectement nominatives (*identification des patients à l'aide d'un numéro d'ordre d'entrée dans la RTU*) est justifié par la nécessité de pouvoir effectuer des demandes d'informations complémentaires auprès des médecins concernés après réception et saisie des questionnaires, afin de

garantir la qualité des données, de pouvoir effectuer un contrôle en cas de litige lors de l'informatisation des données et de permettre aux médecins d'identifier les patients devant faire l'objet d'un recueil ultérieur de données.

Les médecins devront remplir et conserver une table de correspondance leur permettant de retourner dans le dossier du patient en fonction de son numéro d'ordre d'entrée dans la RTU afin de pouvoir répondre à ces demandes.

En application de la loi "Informatique et Libertés" du 6 Janvier 1978 modifiée, le patient sera informé de son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées à l'occasion de cette RTU, ce droit pouvant s'exercer à tout moment auprès de son médecin.

Le patient a également un droit d'opposition au traitement de ses données personnelles ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité du prescripteur et non dans le cadre de cette RTU.

Les informations nominatives relatives aux médecins prescripteurs dans le cadre de la RTU seront déclarées et les médecins sont informés via le présent protocole, de leur droit d'accès, d'opposition et de rectification de ces informations auprès de la Cellule RTU **Vérapamil**.

ANNEXES

Annexe I **Contenu des fiches de suivi médical à compléter par les prescripteurs dans le cahier de recueil de données informatisé**

- 1) **Fiche d'initiation**
- 2) **Fiches de suivi**
- 3) **Fiche d'arrêt de traitement**

Annexe II **Argumentaire et Références bibliographiques**

Annexe III **Note d'information destinée au patient dans le cadre de la RTU**

Annexe IV **Formulaires de déclaration des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament :**

- **par les professionnels de santé,**
- **par les patients.**

Annexe I : Fiches de suivi médical

1. Fiche d'initiation
2. Fiches de suivi
3. Fiche d'arrêt de traitement

Recommandation Temporaire d'Utilisation

Vérapamil

Algie vasculaire de la face

Initiales patient : <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <i>Nom Prénom</i>	N° attribué automatiquement <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Fiche d'initiation (<i>initiation de traitement ou traitement déjà en cours</i>) 1/2
--	---	--

Date de la visite : 20

Age :

HISTOIRE DE LA MALADIE

Date du diagnostic :

Diagnostic : AVF épisodique AVF chronique

Critères diagnostiques de l'IHS:

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| A) Au moins 5 crises correspondant aux critères B à D | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| B) Douleur sévère ou très sévère, unilatérale, orbitaire, supra-orbitaire et/ou temporale, durant de 15 minutes à 3 heures en l'absence de traitement | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| C) La crise est associée à au moins un des caractères suivants | | |
| - injection conjonctivale et/ou larmoiement ipsilatéral | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| - congestion nasale et/ou rhinorrhée ipsilatérale | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| - œdème de paupière ipsilatéral | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| - sudation du front et de la face ipsilatérale | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
|- rougeur du front et de la face..... | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
|- sensation de plénitude de l'oreille | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| - myosis et/ou ptosis ipsilatéral | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| - agitation, impossibilité de tenir en place | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| D) De 1 crise tous les deux jours à 8 crises par jour | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| E) Crises non attribuées à une autre affection | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

Nombre de crises par mois

Traitements antérieurs :

.....	Date de début <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Date de fin : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
.....	Date de début <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Date de fin : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
.....	Date de début <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Date de fin : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
.....	Date de début <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Date de fin : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Antécédents médicaux :

- aucun
- pathologies cardiovasculaires, préciser : _____
- pathologies hépatiques, préciser : _____
- pathologies rénales, préciser : _____
- pathologies musculaires, préciser : _____
- autre (préciser) : _____

EXAMENS PARA-CLINIQUES :

↳ **ECG :** Date de l'examen: 20
 Normal / Anormal, dans ce cas préciser

↳ **Pression artérielle :** Date de l'examen: 20
 Résultats : ----- /mmHg

Scanner cérébral : Date de l'examen: 20
 Normal / Anormal, dans ce cas préciser

**Recommandation Temporaire d'Utilisation
Vérapamil
Algie vasculaire de la face**

Initiales patient : <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <i>Nom Prénom</i>	N° attribué automatiquement <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Fiche d'initiation (initiation de traitement ou traitement déjà en cours) 2/2
--	---	--

ou IRM cérébrale : Date de l'examen: 20
 Normal / Anormal, dans ce cas préciser

BILAN BIOLOGIQUE :

Bilan biologique sanguin (bilan hépatique et rénal)
 Normal / Anormal, dans ce cas préciser

Autres observations (en clair) :

TRAITEMENTS

Vérapamil : - traitement débuté dans le cadre de la RTU Oui Non
- traitement débuté avant l'entrée du patient dans la RTU Oui* Non

*dans ce cas, date de la 1ere administration de vérapamil :

Posologie journalière de vérapamil :
Dose totale : _____ mg et nombre de prises par jour : _____

Traitements concomitants

Nom (Préciser le nom de marque de la spécialité)	Posologie : préciser par jour ou par semaine	Date de début	Date de fin ou en cours (EC)

Nom et adresse du médecin prescripteur :

Date : 20

Signature :

En cas de difficulté de connexion au portail RTU Vérapamil (<https://rtuverapamil.clinfile.com>), veuillez transmettre cette fiche par mail à verapamil@umanis.com ou par fax au 01 40 89 73 90.

**FICHES DE SUIVI A REMPLIR A CHAQUE VISITE DURANT LAQUELLE LE PATIENT REÇOIT
SON TRAITEMENT PAR VERAPAMIL ET DE FIN DE TRAITEMENT**

CALENDRIER DE SUIVI MEDICAL (indicatif)

Visite une fois par mois la première année

Le suivi peut être plus rapproché en cas d'inefficacité (quelques jours)

ou plus espacé (jusqu'à 3 mois) en cas d'efficacité et de bonne tolérance du traitement

**Recommandation Temporaire d'Utilisation
Vérapamil
Algie vasculaire de la face**

Initiales patient : <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <i>Nom Prénom</i>	N° attribué automatiquement <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Fiche de suivi 1/2
--	--	-------------------------------

Date de la visite : 20 Age :

SUIVI A

DATE D'INITIATION DU TRAITEMENT PAR VERAPAMIL* : _____

* Préciser le nom de marque de la spécialité

Diagnostic : AVF épisodique AVF chronique

EXAMEN CLINIQUE

Oui Non

Nombre des crises depuis la dernière visite:

Traitement de secours Oui * Non

• **Si Oui, lequel.....Dose.....**

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

☞ **Pression artérielle :** Date de l'examen: 20

Résultat...../.....mmHg

☞ **ECG :** Date de l'examen: 20

Normal / Anormal, dans ce cas préciser

BILAN BIOLOGIQUE

☞ **Bilan biologique sanguin** (bilan hépatique et rénal)

Normal / Anormal et dans ce cas préciser :.....

TRAITEMENTS

Posologie journalière de vérapamil lors de la visite de suivi:

Dose totale/ : _____ mg et nombre de prises par jour : _____

➤ Y a-t-il eu une modification de la posologie depuis la dernière visite du traitement ? Oui Non

Si oui, précisez : Augmentation de la dose : Laquelle : _____

Diminution de la dose Laquelle : _____ Autre rythme Lequel :

	Date d'interruption	Date de reprise	Raison de l'arrêt *
Arrêt temporaire/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/> EI* <input type="checkbox"/> Souhait du patient <input type="checkbox"/> Autre

* Remplir le formulaire de déclaration d'effet indésirable (cf. Annexe IV)

**Recommandation Temporaire d'Utilisation
Vérapamil
Algie vasculaire de la face**

Initiales patient : -
Nom Prénom

N° attribué automatiquement

**Fiche de suivi
2/2**

Traitements concomitants

Nom	Posologie : préciser par jour ou par semaine	Date de début	Date de fin ou en cours (EC)

Tolérance du traitement :

- Si apparition d'un **effet indésirable**, remplir la fiche de déclaration d'effet indésirable (cf. Annexe IV)
- En cas d'**arrêt définitif** de vérapamil, remplir la fiche "Arrêt de traitement"

Nom et adresse du médecin prescripteur :

Date :

Signature :

En cas de difficulté de connexion au portail RTU Vérapamil (<https://rtuverapamil.clinfile.com>), veuillez transmettre cette fiche par mail à verapamil@umanis.com ou par fax au 01 40 89 73 90.

Recommandation Temporaire d'Utilisation
Vérapamil
Algie vasculaire de la face

Initiales patient : -
Nom Prénom

N° attribué automatiquement

Fiche d'arrêt de traitement
Page 1/1

FICHE D'ARRÊT DEFINITIF DE TRAITEMENT

(A remplir en plus de la fiche de suivi habituelle)

Arrêt du traitement :

Date de la dernière administration de Vérapamil* : **20**

Dose administrée au moment de l'arrêt : _____

* Préciser le nom de marque de la spécialité

Motif de l'arrêt définitif de traitement : Cochez la ou les situations appropriées

Echec du traitement

Effet indésirable avec décision d'interruption définitive du traitement (remplir le formulaire de déclaration d'effet indésirable (cf. Annexe IV)

Décès → Date : **20**

Décès lié à un effet indésirable → remplir le formulaire de déclaration d'effet indésirable (en Annexe IV) Préciser le nom de marque de la spécialité

Autre raison

Patient perdu de vue - Date du dernier contact : **20**

Souhait du patient de ne plus être traité par Vérapamil

Autres : Précisez : _____

Devenir du patient :

Nouveau traitement à l'arrêt du Vérapamil

OUI : Précisez lequel : _____

NON

Nom et adresse du médecin prescripteur :

Date :

Signature :

En cas de difficulté de connexion au portail RTU Vérapamil (<https://rtuverapamil.clinfile.com>), veuillez transmettre cette fiche par mail à verapamil@umanis.com ou par fax au 01 40 89 73 90.

Annexe II

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DE VERAPAMIL DANS LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE L'ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE

L'algie vasculaire de la face (AVF) est une céphalée primaire caractérisée par des crises récurrentes de courtes durées (15 à 180 minutes) de douleurs insupportables unilatérales faciales, périorbitaires, associées à des signes autonomes ipsilatéraux (larmoiement, congestion nasale, ptosis, myosis, œdème de la paupière et rougeur des yeux).

L'AVF est caractérisée par une double périodicité, circannuelle et circadienne, les crises se présentant par périodes pouvant survenir à des époques précises dans l'année. La prise d'alcool est le seul facteur alimentaire favorisant la survenue des crises ; les odeurs fortes (principalement les solvants et la fumée de cigarette) et la sieste peuvent favoriser le déclenchement des crises. Durant les périodes de crises, la douleur peut survenir à horaires fixes, en particulier durant la nuit. Les crises entraînent souvent chez les patients un état d'agitation.

L'AVF peut être épisodique ou chronique selon qu'il existe ou non des périodes de rémission.

L'AVF est associée à une activation trigémino-vasculaire et à des perturbations neuroendocrines et végétatives mais le mécanisme exact conduisant à la maladie n'est pas connu. Le rôle de l'hypothalamus (structure intervenant dans la régulation des fonctions endocrines et des rythmes éveil-sommeil) a été confirmé, expliquant, au moins en partie, les caractéristiques cycliques de l'AVF.

Aucune hypothèse n'explique actuellement complètement les quatre éléments principaux de l'algie vasculaire de la face (douleur, vasodilatation, signes neurovégétatifs (écoulement lacrymal, injection conjonctivale, rhinorrhée ipsilatérale, ptosis, myosis), la périodicité des crises. Douleur et vasodilatation paraissent secondaires à l'activation du système trigémino-vasculaire ; la périodicité est classiquement rattachée à un dysfonctionnement de l'horloge hypothalamique.

L'AVF affecte les adultes jeunes, avec une prédominance masculine. La prévalence annuelle est estimée à 53/100 000 et son incidence entre 2 et 10/100 000.

Dans environ 10% des cas, la maladie est familiale. Les facteurs génétiques jouent un rôle dans la prédisposition à l'AVF. Le gène du récepteur de l'hypocrétine (HCRTR2) pourrait être impliqué.

Le diagnostic est clinique. Il ne peut être porté que sur la description clinique des crises et de leur évolution dans le temps. Il est basé sur l'interrogatoire du patient, et ne pose dans la majorité des cas aucun problème compte tenu des caractères stéréotypés des crises, et de leur périodicité typique.

L'efficacité du vérapamil dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face repose sur quelques études cliniques et une revue de la littérature.

Les principales études de la littérature sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Résumé-tabulé des données d'efficacité et de tolérance du vérapamil dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face.

Auteurs	Type d'étude- Nombre de patients	Posologie	Critères d'évaluation	Résultats
Leone et al (2000)	Randomisée, double-aveugle versus placebo N=30	360 mg/j (120 mg t.i.d.)	Fréquence des crises	Diminution de la fréquence des crises supérieure dans le groupe vérapamil. 80% de répondeurs. Constipation, hypotension et bradycardie dans le groupe vérapamil.
Buscone et al (1990)	Double-placebo, double-aveugle, cross over versus lithium N=30	360 mg/j (120 mg t.i.d.) Lithium 900 mg/j (300 mg t.i.d.)	Intensité, fréquence et durée des crises Consommation d'antalgiques	Diminution de l'index de céphalée (HI) et de la consommation d'analgésiques (CA) dans les 2 groupes (p<0.01) Effets cardiovasculaires et hypotension plus fréquents dans le groupe vérapamil.
Gabai et al (1989)	Ouvert N=48	120 mg/j, augmentation progressive jusqu'à l'obtention de l'effet ou apparition d'EI.	Fréquence des crises	Une amélioration modérée (entre 25 et 75%) dans 6 patients (12%) Une amélioration importante (> 75%) dans 33 patients (69%). AVF épisodique (200-600 mg/j) AVF chronique (120-1200 mg/j)

Au total, le dossier comporte 2 études randomisées en double-aveugle, contrôlées versus placebo ou comparateur et une étude ouverte.

3 études « positives », conduites chez 102 patients montrent une efficacité du vérapamil sur la diminution de la fréquence des crises par rapport au placebo ou au lithium chez les patients avec une algie vasculaire de la face épisodique ou chronique ainsi qu'une efficacité comparable à celle obtenue avec la prednisone et supérieure à celle de la méthysergide.

Posologie

Une revue de la littérature montre que les doses utilisées sont très variables.

Auteurs	Type d'AVF	Dose journalière (mg)	Durée du traitement	Autres traitements
Leone et al	Episodique et chronique	360	2 semaines	
Bussone et al	Chronique	360		
Catarci & Steiner	Episodique et chronique	240		
Lance & Goasbdy	Episodique et chronique	320		Lithium
Bahra et al	Episodique	120-600	>4 semaines	
Goebel et al	Episodique et chronique	240-360 ou >		
Newman et al	Episodique et chronique	120-480 ou >		
Dodick et al	Episodique et chronique	360 voire 720		
Gabai et al	Episodique	240-600	5-6 semaines après le début	
	Chronique	120-1200		
Silberstein et al	Episodique	240-480 ou 960	>4 semaines	

La dose efficace est variable, en générale elle doit être divisée en trois (voire quatre) doses quotidiennes. Dans la plupart des cas une fois la dose efficace atteinte les crises disparaissent complètement dans les cas d'AVF épisodique. Dans la forme chronique seulement dans environ la moitié des cas la disparition est complète. Dans les autres cas un traitement de secours est nécessaire.

Au total, en général les doses les plus fréquemment utilisées se situent entre 240 et 480 mg. Quelques patients peuvent être soulagés avec 120 mg, mais d'autres ont besoin d'une dose supérieure pouvant aller jusqu'à 1200 mg.

L'utilisation des doses élevées de vérapamil est fréquente. Le contrôle par ECG est indispensable avant le traitement et après chaque augmentation de doses lorsque la dose de 480 mg/j est atteinte. En cas d'utilisation chronique, un ECG doit être réalisé annuellement même en absence de modification de la dose compte tenu que des arythmies peuvent apparaître chez des patients même avec une dose stable de vérapamil.

Tolérance

Les données de la littérature rapportent que le vérapamil est parmi les produits les plus cardiopressifs. Les données publiées concernant des cas d'intoxication par vérapamil montrent une toxicité dose dépendante avec une incidence de collapsus et d'arrêts cardio-circulatoires marquée aux doses ingérées > 2g. Les intoxications aux vérapamil paraissent avoir le plus mauvais pronostic par rapport aux autres antagonistes calciques.

Les données de sécurité issues de rapports périodiques de pharmacovigilance sont cohérentes par rapport au profil de sécurité connu de vérapamil. Aucun fait nouveau ni de problème de sécurité n'a été rapporté pouvant faire rediscuter le bénéfice risque de ce produit.

Le contrôle par ECG est indispensable chez tous les patients traités par vérapamil, principalement chez ceux avec une dose élevée ainsi qu'en cas d'ajout ou d'arrêt d'un médicament susceptible de modifier les concentrations plasmatiques de vérapamil dans le cadre d'une interaction médicamenteuse.

Conclusion :

Les données sont en faveur d'une présomption d'efficacité du vérapamil dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face et d'un rapport bénéfice / risque présumé favorable.

Références bibliographiques

1. Leone M, D'Amico D, Frediani F et al.; Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000 Mar;54:1382-5
2. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G.; Double-blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990; 30: 411-417.
3. Gabai I J, Spierings E.; Prophylactic treatment of Cluster Headache with Verapamil. *Headache* 1989; 29: 167-168
4. Blau JN, Engel HO; Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *The Journal of Head and Face Pain* 2004. Volume 44; 1013-1018.
5. Lanteri-Minet M et al; Cardiac safety in cluster headache patients using the very high dose of verapamil (≥ 720 mg/day). *J Headache Pain* (2011) 12 :173-176
6. Becker WJ; Cluster headache: Conventional Pharmacological Management. *Headache* ; 53/7 :1911-1996, 2013

7. Meyer JS et al; Clinical and hemodynamic effects during treatment of vascular headache with verapamil. *Headache*; 24:313-321, 1984
8. Smith K; What is the evidence for verapamil for prevention of cluster headache? *UK Medicines Information*, 2012
9. Tfelt-Hansen P et al; Verapamil for cluster headache. Clinical pharmacology and possible mode of action. *Headache : The journal of Head and Face Pain* ; 49 :117-125, 2009)

Annexe III : 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 dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

Vérapamil

Votre médecin vous a proposé un traitement par **vérapamil**.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- des informations sur le médicament (notice destinée au patient)
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

Le **vérapamil** est disponible dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face, indication non autorisée par l'actuelle autorisation de mise sur le marché (AMM).

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son AMM, lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités dans le cadre de cette RTU se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'ANSM. Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation du vérapamil lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux laboratoires concernés par cette RTU et feront 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 la première lettre de votre prénom ainsi que

vosre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du vérapamil.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par vérapamil est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur le vérapamil

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Elle est également consultable au sein de la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité du vérapamil dans l'algie vasculaire de la face (AVF) sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées. L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectés. L'ensemble des données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

Ce médicament ne doit pas être pris en cas de :

- hypersensibilité au chlorhydrate de vérapamil ou à un des excipients.
- blocs auriculoventriculaires du 2^{ème} et du 3^{ème} degrés non appareillés.
- choc cardiogénique, insuffisance cardiaque non contrôlée, infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension et/ou insuffisance ventriculaire gauche).
- hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg).
- dysfonctions sinusales.
- fibrillation / flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- en association avec le dantrolène (perfusion), l'aliskiren, l'ivabradine, le millepertuis, le sertindole

La dose maximale autorisée dans le cadre de l'AMM est de 480 mg/jour. Dans le cadre de la RTU, la dose pour traiter l'AVF pourra progressivement être augmentée et dépasser cette dose autorisée.

Pour les AVF épisodiques : 120 mg 2 fois par jour avec une augmentation de 120 mg tous les 2-7 jours jusqu'à 480 mg. Au-delà, les doses peuvent être augmentées suivant le même schéma jusqu'à l'obtention de la dose nécessaire pour contrôler les crises jusqu'à une posologie maximale de 720 mg. L'arrêt du traitement doit aussi être progressif : 1 comprimé tous les 5-7 jours. En cas de réapparition des crises, augmenter la dose au palier précédent.

Pour les AVF chroniques : La posologie nécessaire peut aller jusqu'à 960 mg/j. Exceptionnellement des doses de 1200 mg/j peuvent être proposées.

Un contrôle de la pression artérielle (PA) et de l'ECG est indispensable chez tous les patients avant l'instauration du traitement par vérapamil et avant chaque augmentation de dose. Lorsque la dose de 480 mg/j est atteinte le contrôle de la PA et de l'ECG doit aussi être réalisé entre 7 et 10 jours après l'augmentation de la dose.

En cas d'ajout ou d'arrêt d'un médicament susceptible de modifier les concentrations plasmatiques de vérapamil dans le cadre d'une interaction médicamenteuse ce contrôle est nécessaire.

Un contrôle ECG annuel doit être réalisé même en absence de modification de la dose en cas d'utilisation chronique.

La surveillance doit être complétée par un suivi cardiologique en cas d'apparition d'une anomalie à l'ECG et/ou d'une mauvaise tolérance tensionnelle.

Lors de la première visite chez votre médecin, ce dernier vérifiera que vous pouvez recevoir le médicament dans le cadre de cette RTU et vous expliquera les modalités de prise du vérapamil ainsi que ses effets indésirables potentiels. Vous devrez ensuite vous rendre chaque mois chez votre médecin pour des visites de suivi.

La posologie sera adaptée en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Vous devrez suivre les indications de votre médecin.

Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vérapamil pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation du vérapamil au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier à ce jour. En conséquence, l'utilisation du vérapamil ne doit être envisagée au cours du troisième trimestre de la grossesse que si nécessaire.

Les concentrations de vérapamil dans le lait sont faibles. En conséquence, en cas d'indication spécifique du vérapamil chez la mère, l'allaitement est possible avec une surveillance clinique régulière de l'enfant.

A ce jour, les effets indésirables rapportés avec le vérapamil dans le traitement de l'algie vasculaire de la face sont, principalement cardiologiques (essoufflement, palpitations ou douleur thoracique, ralentissement du rythme cardiaque, syncope) et constipation.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament à l'aide du formulaire de signalement-patients (cf. Annexe IV) au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont citées à la fin du formulaire et également disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe IV

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables

Qui déclare?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

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

Que déclarer?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Quand déclarer?

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

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de déclaration ci-après et également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable)

En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement.

Pour les patients :

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament ci après et également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable)

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'Effet indésirable correspondant. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable).

Pour les professionnels de Santé
Formulaire de déclaration d'effet indésirable

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION A ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) [][][]</p> <p>Prénom (première lettre) []</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [] kg Taille [] m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année</p> <p>Ou</p> <p>Age [] ans</p>	<p>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> directement</p> <p><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s)</p> <p><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
--	---	--	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles

préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue []</p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet [] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
---	--	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examen biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Pour les Patients

Formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

[Imprimer le formulaire](#)

[Réinitialiser le formulaire](#)

[Transmettre](#)

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÈNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<p>Personne ayant présenté l'évènement indésirable</p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____ Commune _____</p> <p>Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/></p> <p>Poids _____ kg Taille _____ m</p> <p>Date de Naissance _____</p> <p>Ou Age au moment de l'effet _____ ans</p> <p>Antécédents du patient</p>	<p>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'évènement indésirable)</p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____ Commune _____</p> <p style="background-color: yellow; padding: 2px;"><i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau né directement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s)</p> <p><small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'évènement indésirable</p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____</p> <p>Commune _____</p> <p>Qualification _____</p>
---	---	---

	Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1							
2							
3							
4							
5							
6							

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

<p>Evènement indésirable</p> <p>Date de survenue _____</p> <p><small>Jour mois année</small></p> <p>Durée de l'effet _____ ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles _____</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p>Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) :</p> <p>NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/></p> <p>Préciser : _____</p>
---	---

Description de l'évènement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'évènement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des évènements. Préciser également si :

- après la survenue de l'évènement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
 - il y a eu disparition de l'évènement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
 - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'évènement indésirable après reprise
 - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'évènement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit évènement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'évènement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.