

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES ENFANTS DE 6 A 18 ANS TRAITES PAR CIRCADIN POUR UN TROUBLE DU RYTHME VEILLE-SOMMEIL ASSOCIE A UN SYNDROME DE RETT, DE SMITH-MAGENIS, D'ANGELMAN, D'UNE SCLEROSE TUBEREUSE OU A DES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Juillet 2015

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 30 00</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>BIOCODEX</p> <p>7 Avenue Gallieni</p> <p>94250 GENTILLY</p>
--	---

1. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

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.

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

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,
- informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie,
- 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 le bien-fondé de cette utilisation hors AMM ou non, et d'assurer la sécurité des patients traités dans ce cadre dérogatoire.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription et d'administration du médicament. Il définit également les modalités de surveillance des patients traités ainsi que les modalités de recueil des données issues de ce suivi notamment les données d'efficacité et 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 (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 le laboratoire.

Exploitation des données.

L'ensemble des données collectées dans le cadre de la RTU par les prescripteurs seront recueillies et analysées par le laboratoire concerné et transmises périodiquement à l'ANSM. Ces données devront comporter 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. CIRCADIN et son Autorisation de Mise sur le Marché

CIRCADIN est une formulation à libération prolongée contenant 2 mg de mélatonine. Cette formulation a été approuvée par l'EMA (European Medicines Agency) en juin 2007 pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus. CIRCADIN a été conçu pour avoir un profil de libération plus proche de celui de la mélatonine endogène afin d'améliorer la qualité du sommeil et faciliter l'endormissement tout en améliorant la vigilance matinale et la qualité de vie de patients de 55 ans ou plus souffrant d'insomnie. La pertinence clinique des effets observés est établie par le taux significativement supérieur de répondeurs dans le groupe CIRCADIN par rapport au groupe placebo¹. La sécurité d'emploi de CIRCADIN s'est avérée bonne parmi les patients de plus de 55 ans ^{2,3}.

3. CIRCADIN, traitement du trouble du rythme veille-sommeil chez des enfants présentant des handicaps neurodéveloppementaux ou psychiatriques

La RTU vise à encadrer l'utilisation de CIRCADIN chez des enfants de 6 à 18 ans, traités pour un trouble du rythme veille-sommeil lié à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique via la mise en place d'un protocole de suivi, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire concerné par cette RTU.

Les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité et de sécurité de Circadin dans la population visée par la RTU (cf. argumentaire, annexe II).

3.1 Modalités d'administration et de prescription de CIRCADIN dans le cadre de la RTU

Outre l'indication, les autres mentions concernant CIRCADIN, notamment ses contre-indications, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables susceptibles d'être liés au médicament, sont identiques à celles décrites dans le RCP de l'AMM de CIRCADIN. Il est donc impératif que le médecin prescrivant CIRCADIN dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP de CIRCADIN (cf. base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Indication de la RTU

Seront traités dans le cadre de cette RTU, des enfants âgés de 6 à 18 ans et traités par CIRCADIN pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique.

Avant l'initiation de traitement ou l'entrée dans la RTU, une note d'information sera remise au patient (son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale).

Posologie

La dose recommandée de CIRCADIN dans le cadre de cette RTU est de 4 à 6 mg par jour. Il est recommandé de prendre le traitement une heure avant le coucher et après le repas. Pour atteindre la posologie recommandée, il est conseillé de procéder à une titration progressive en fonction de l'efficacité et la tolérance (2 mg/j pendant une semaine, puis 4 mg/j pendant une semaine, puis 6 mg/j).

Administration de CIRCADIN aux enfants ayant des difficultés pour avaler

La recommandation générale est de prendre le comprimé de CIRCADIN entier pour bénéficier de la libération prolongée. En cas de difficultés sévères à avaler, il est possible de diviser le comprimé en deux ou en quatre morceaux ou de l'écraser (puis le mélanger à l'eau) mais certaines des propriétés de libération prolongée seront alors perdues.

Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de cette RTU, la prescription initiale de CIRCADIN est réservée aux pédiatres, neurologues et psychiatres. Les renouvellements de prescription peuvent être faits par tout médecin.

3.2 Modalités pratiques de suivi des patients traités 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).

Visite J1 : Visite d'initiation

Les patients suivants seront concernés par la RTU :

- Enfants de plus de 6 ans qui commencent un traitement par CIRCADIN,
- Enfants de plus de 6 ans déjà traités par CIRCADIN avant le début de la RTU et poursuivant ce traitement.

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie les critères de prescription,
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP de l'AMM <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>),
- informe le patient (son représentant légal/titulaires de l'autorité parentale et l'enfant lui-même chaque fois que possible) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être liés à ce médicament et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet au patient (à son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale) la note d'information destinée au patient (Annexe III), le formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe IV),
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation en renseignant notamment les données démographiques du patient, l'anamnèse de l'insomnie, les modalités d'administration de CIRCADIN, les maladies concomitantes (Annexe I), selon les modalités définies dans la section 4,
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU »,
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visites de suivi (pendant le traitement par CIRCADIN)

Dans le cadre de cette RTU, les patients seront suivis à partir de leur visite d'initiation pour la durée de la RTU, ou jusqu'à ce que le médecin décide de mettre fin au traitement, quelle qu'en soit la raison. Les médecins devront remplir une fiche de suivi à chaque visite du patient, avec au minimum une fiche semestrielle par patient traité.

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 de CIRCADIN

En cas d'arrêt du traitement par CIRCADIN, le médecin remplira une fiche d'arrêt de CIRCADIN (cf. Annexe I) et renseignera les raisons de cet arrêt.

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

4. Modalités de recueil des données

Le médecin prescripteur remplira les fiches de suivi à l'aide du formulaire de recueil de données accessible via une connexion internet sécurisée (avec identifiant et mot de passe) à l'adresse suivante : (www.rtucircadin.fr).

En cas de difficultés ou de problèmes de connexion, les fiches de suivi pourront être complétées sous format papier (Annexe I) et envoyées par fax : 03 44 86 82 34 ou email: contact@rtucircadin.fr pour collecte des données de la RTU.

L'analyse descriptive des données collectées sera réalisée sous la responsabilité du laboratoire.

Les rapports et résumés correspondants seront envoyés à l'ANSM une fois par an et à la fin de la RTU (rapport final). Les résumés validés par l'ANSM seront disponibles sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

ANNEXES

ANNEXE I : Contenu des fiches de suivi médical à compléter par le médecin prescripteur

- Fiche de visite d'initiation
- Fiche de visite de suivi
- Fiche d'arrêt de traitement

ANNEXE II : Argumentaire et Références bibliographiques

ANNEXE III : Note d'information à l'attention des patients de la RTU

ANNEXE IV : Formulaire de déclaration des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament

ANNEXE I
FICHES DE SUIVI MEDICAL

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

Annexe II

Argumentaire et Références bibliographiques

Le trouble du rythme veille-sommeil (TRVS) est un problème très courant en pédiatrie. D'après Mindell⁴, la prévalence (nombre de personnes rapporté à la population) du TRVS varie de 50 à 75% chez les enfants ayant une pathologie du développement neurologique ou psychiatrique. La prévalence du syndrome de Rett est estimée à 1/30 000 (soit environ 400 enfants ou adolescents en France) et la prévalence des maladies rares concernées est estimée à 1/25 000 (soit environ 500 enfants ou adolescents) pour le syndrome de Smith-Magenis, 1/12 000 (soit environ 1 000 enfants ou adolescents) pour le syndrome d'Angelman et 8,8/100 000 pour la sclérose tubéreuse (soit environ 1 100 enfants ou adolescents). La prévalence de l'autisme est de 9 pour 10 000 habitants et, au total, la prévalence de toutes les formes de troubles envahissants du développement est d'environ de 27/10 000 (soit environ 34 000 enfants ou adolescents). Par conséquent, un total de 37 000 enfants ou adolescents est affecté par ces pathologies en France, parmi lesquels 18 000 à 28 000 présenteraient une insomnie⁴.

La sécurité d'emploi de CIRCADIN s'est avérée bonne chez des patients âgés de plus de 18 ans⁵ et chez des enfants âgés de 6 à 12 ans ayant des troubles neurodéveloppementaux, à des doses de 4 à 6 mg, après un traitement de 6 à 72 mois⁶. La régulation inadéquate de la sécrétion de mélatonine chez des enfants ayant des troubles neurodéveloppementaux^{7, 8, 9} peut contribuer aux troubles des phases initiales et de maintien du sommeil. Ainsi la mélatonine, par son activité régulatrice du rythme circadien et son activité régulatrice du sommeil, serait responsable des bénéfices observés chez l'enfant. L'apport exogène de mélatonine pourrait être efficace contre le TRVS chez des enfants présentant des niveaux altérés de mélatonine endogène. Dans ces populations pédiatriques, la mélatonine à libération rapide a été testée (revue dans la référence 10) et il a été démontré une amélioration de certains paramètres du sommeil (principalement la latence d'endormissement) mais pas d'autres (en particulier, le maintien du sommeil). La mélatonine à libération prolongée peut s'avérer avantageuse par rapport à une libération rapide puisqu'elle améliore la latence d'endormissement et le maintien du sommeil^{6, 11, 12}.

Alors qu'aucune formulation de mélatonine n'est actuellement approuvée comme traitement dans la population pédiatrique, CIRCADIN est recommandé et remboursé par la « Medicines and Healthcare products Regulatory Agency » (MHRA) au Royaume-Uni ainsi que par les services locaux du NHS (National Health Service) comme traitement de premier choix. En 2008, le MHRA préconisait que CIRCADIN, disponible au Royaume-Uni, soit utilisé dès que possible car il était le seul produit sous licence à avoir une efficacité et une sécurité d'emploi avérées tout en ayant une qualité pharmaceutique clairement caractérisée. En 2011-2012, le NHS publiait des recommandations en faveur de CIRCADIN (entier ou écrasé) par rapport aux autres formes de mélatonine : « CIRCADIN doit être le premier choix pour toute nouvelle initiation de traitement par la mélatonine et il doit être envisagé, après examen de leur traitement en cours, de traiter les patients par CIRCADIN ». En France, CIRCADIN a été mis à disposition chez les enfants souffrant d'un TRVS dès novembre 1998 dans le cadre d'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominatives jusqu'en avril 2008, date à laquelle CIRCADIN a été commercialisé dans le cadre de son AMM « en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus ».

Le laboratoire Neurim a décidé de développer CIRCADIN (mélatonine à libération prolongée) en pédiatrie, principalement pour des enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux, au travers d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) validé par le comité pédiatrique (PDCA) de l'EMA en 2012. La société a initié le PIP et a déjà complété les études concernant la qualité des produits, les études précliniques et les études de pharmacocinétique clinique. L'étude d'efficacité et de sécurité réalisée chez des patients ambulatoires (évaluation de l'efficacité et de la sécurité pendant 32 semaines + suivi de sécurité durant 80 semaines) a débuté en janvier 2014 et devrait s'achever en juillet 2017 (suivi de sécurité à long terme inclus).

Références

1. Circadin. Assessment Report for Circadin (EPAR): EMEA; 2007.
2. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res.* 2007; 16: 372-80.
3. Zisapel N, Lemoine P. Efficacy and Safety of CIRCADIN in the Treatment of Primary Insomnia. *European Psychiatric Review.* 2008; 1(1): 40-3.
4. Mindell JA, Emslie, G., Blumer, J., Genel, M., Glaze, D., Ivanenko, A., Johnson, K., Rosen, C., Steinberg, F., Roth, T., Banas, B. Pharmacologic Management of Insomnia in Children and Adolescents: Consensus Statement. *Pediatrics.* 2006; 117; e1223-e32.
5. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged Release Melatonin in the treatment of Primary Insomnia - Evaluation of the Age Cut-off for short and long-term response. *CMRO.* 2011; 27(1): 87-98.
6. De Leersnyder H, Zisapel, N. Laudon, M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol.* 2011; 45 (2011) 23-6.
7. Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsater H, et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry.* 2008; 13(1): 90-8.
8. Richdale AL. Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41(1): 60-6.
9. Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry.* 2005; 57(2): 134-8.
10. Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B, Allgar V, et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord.* 2011; 41(2): 175-84.
11. Jan J, Hamilton D, Seward N, Fast D, Freeman R, Laudon M. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res.* 2000; 29: 34-9.
12. Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J, et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res.* 2007; 43(4): 351-9.

ANNEXE III

NOTE D'INFORMATION PATIENT

A remettre au patient (son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale) avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, la présente note d'information sera donnée à son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale.

Votre médecin vous a proposé un traitement par CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée, ou vous êtes déjà traité avec ce médicament.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter ou de refuser 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 médecin prescripteur.

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)

CIRCADIN est mis à disposition chez l'enfant de 6 à 18 ans pour le traitement du trouble du rythme veille-sommeil associé à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

Cette RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (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 se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en concertation avec le laboratoire concerné. 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 de CIRCADIN lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire concerné et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom. Les informations seront analysées et les résultats régulièrement transmis à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de CIRCADIN.

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 CIRCADIN est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur Circadin

En France, CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.

Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice destinée au patient dans le cadre de son AMM présente dans chaque boîte de médicament, qui est également consultable sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>). En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Dans le cadre de cette RTU, la posologie recommandée sera de 4 à 6 mg par jour, à prendre une heure avant le coucher et après le repas. Pour atteindre la posologie recommandée, il est conseillé de procéder à une titration progressive en fonction de l'efficacité et la tolérance (2 mg/j pendant une semaine, puis 4 mg/j pendant une semaine, puis 6 mg/j). Il est recommandé de prendre le comprimé de CIRCADIN entier pour bénéficier de la libération prolongée. En cas de difficultés sévères à avaler, il est possible de diviser le comprimé en deux ou en quatre morceaux ou de l'écraser (puis le mélanger à l'eau) mais certaines des propriétés de libération prolongée seront alors perdues.

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 davantage 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/titulaire(s) de l'autorité parentale 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



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ 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 inexacts, incomplètes ou équivoques.

DECLARATION A ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GEOGRAPHIQUEMENT
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><small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small></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'examens 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

**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 inexacts, incomplètes ou équivoques.

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

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'évènement indésirable	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'évènement indésirable)	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'évènement indésirable
Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids _____kg Taille _____m Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet _____ans Antécédents du patient	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ <div style="background-color: #FFD700; text-align: center; padding: 2px;">Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</div> <input type="checkbox"/> par le nouveau né directement <input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) <small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small> <input type="checkbox"/> par le père	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____

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

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

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.