

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

NATRIUMTHIOSULFAT 10%, Solution pour perfusion
NATRIUMTHIOSULFAT 25%, Solution pour perfusion
(thiosulfate de sodium)

Mars 2017

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : +33 (0)1 55 87 36 11 Fax: +33 (0)1 55 87 36 12 mail : atu@ansm.sante.fr</p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation d Cohorte</p> <p>Laboratoire Dr Franz Kœhler Chemie GmbH Werner-von-Siemens-Str. 22-28 64625 Bensheim, Allemagne Tél. +49 (0)6251/1083-0 Fax. +49 (0)6251/1083-146 Email : info@koehler-chemie.de</p> <p>Laboratoire exploitant</p> <p>INRESA SàRL 1 rue Jean Monnet 68870 Bartenheim Tél : +33 (0)3 89 70 76 60 Fax: +33 (0)3 89 70 78 65 mail : info@inresa.fr</p>
---	--

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
1.3	Information des patients	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	4
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	4
2.1.1	Formalités avant tout traitement	4
2.1.2	Suivi médical des patients	4
2.1.2.1	Visite V0 pour demande d'accès au traitement	5
2.1.2.2	Visites de suivi	5
2.1.3	Arrêt de traitement	5
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	5
2.3	Rôle du laboratoire INRESA	6
3	PHARMACOVIGILANCE	6
3.1	Rôle des professionnels de santé	6
3.1.1	Qui déclare ?	6
3.1.2	Que déclarer ?	6
3.1.3	Quand déclarer ?	7
3.1.4	Comment déclarer ?	7
3.1.5	A qui déclarer ?	7
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	7
3.3	Rôle du laboratoire INRESA	7
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont INRESA a connaissance	8
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	8
3.4	Rôle de l'ANSM	8
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	8
4	ATU NOMINATIVES	8
	ANNEXE A : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT DANS LE CADRE DE L'ATU DE COHORTE	12
	ANNEXE B : NOTE D'INFORMATION DESTINÉE AU PATIENT	20
	ANNEXE C : FICHE DE DEMANDE DE PROTOCOLE D'UTILISATION D'INFORMATIONS THÉRAPEUTIQUE ET DE RECUEIL	37
	ANNEXES D : FICHES DE SUIVI MÉDICAL	34
	Fiche D1 : Fiche de demande d'accès au traitement_____	40
	Fiche D2 : Fiche de suivi de traitement_____	42
	Fiche D3 : Fiche d'arrêt de traitement_____	44
	Fiche D4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse_____	46

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 28 avril 2017 une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à INRESA pour NATRIUMTHIOSULFAT 10% et/ou NATRIUMTHIOSULFAT 25% (thiosulfate de sodium), 25 g et 10 g dans 100 ml, solution pour perfusion dans l'indication :

- Traitement de la calciphylaxie chez l'adulte.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sera déposée prochainement auprès de l'EMA, conditionnée par les résultats d'un essai clinique en cours.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

L'ATU dite "de cohorte" permet une mise à disposition précoce d'un médicament n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsqu'il répond aux critères de l'article L.5121-12. I-1° du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché, son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.
- le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

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

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

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

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire INRESA. Le protocole permet :

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

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

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

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

2. l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU.

3. la définition des critères d'utilisation et de dispensation du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

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

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

1.3 Information des patients

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

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

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (annexe A) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication :

- Traitement de la calciphylaxie chez l'adulte.

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (Annexe A).

Dans le cadre de l'ATU, NATRIUMTHIOSULFAT 10% et/ou NATRIUMTHIOSULFAT 25% est réservé à l'usage hospitalier.

La prescription est réservée aux spécialistes en dermatologie ou néphrologie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités avant tout traitement

Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement pour un patient donné, il doit :

- prendre connaissance du PUT,
- vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
- vérifier l'absence de contre-indication,
- compléter la fiche de demande d'accès au traitement et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à INRESA.

Après avoir pris connaissance de la demande, INRESA envoie, pour chaque patient, au pharmacien un accord d'accès au traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte ou, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte (non-respect des critères de l'ATU).

2.1.2 Suivi médical des patients

Le calendrier des visites de suivi des patients est établi comme suit:

Visites et examens	Visite avant mise sous traitement (V0)	Visite J0 de début de traitement	Visite de suivi V1, V3, V6	Arrêt de traitement
	Confirmation du diagnostic de calciphylaxie, biopsie cutanée et information du patient	Semaine 0	Bilan à 1, 3 et 6 mois de traitement : Surveillance des lésions cutanées et de leur cicatrisation, tolérance, traitements autres dans l'indication de calciphylaxie	Voir fiche d'arrêt de traitement

2.1.2.1 Visite V0 pour demande d'accès au traitement

Le médecin hospitalier prescripteur planifie le début de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de la visite, le médecin :

- confirme l'absence de contre-indication,
- remet au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe B) et de la notice d'information, également fournie dans chaque conditionnement de médicament,
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient,
- remplit la demande d'accès au traitement
- informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi, qui ont lieu à 1 mois, puis tous les 3 mois après la première administration du traitement, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement,
- recherche la survenue d'effets indésirables, remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Annexes D), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexes D), le cas échéant,
- établit une ordonnance de NATRIUMTHIOSULFAT 10% et/ou NATRIUMTHIOSULFAT 25%,
- évalue l'évolution des lésions cutanées
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexes D),
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexes D), le cas échéant.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à INRESA.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie.

Ces fiches sont adressées sans délai à INRESA.

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande à INRESA un PUT de NATRIUMTHIOSULFAT 10% et 25%, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire.

Le pharmacien envoie systématiquement la fiche de demande d'accès au traitement ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient à l'adresse suivante :

INRESA Saràl
1 rue Jean Monnet
68870 Bartenheim
Tél : 33 (0)3 89 70 76 60
Fax: 33 (0)3 89 70 78 65
mail : info@inresa.fr

Après avoir reçu d'INRESA l'avis favorable de début de traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser le médicament sur ordonnance.

Le pharmacien assure une dispensation mensuelle de NATRIUMTHIOSULFAT 10% et/ou NATRIUMTHIOSULFAT 25% sur prescription du médecin. Les fiches de déclaration d'effets indésirables du PUT doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

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

2.3 Rôle du laboratoire INRESA

INRESA :

- fournit un exemplaire de ce PUT aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place.
- réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par NATRIUMTHIOSULFAT 10% et/ou NATRIUMTHIOSULFAT 25% dans le cadre de l'ATU de cohorte.
- vérifie que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et contre-indications).
- adresse, par fax ou mail, au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, la date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient. En cas de refus, celui-ci est adressé au pharmacien. Une demande d'ATU nominative peut alors éventuellement être formulée pour ce patient à l'ANSM (cf. chapitre 4).
- honore, dès réception, les commandes émanant du pharmacien hospitalier pour les patients pouvant être inclus dans l'ATU de cohorte.
- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance.
- respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Reims chargé du suivi national,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse, tous les 12 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- rédige tous les 12 mois, un résumé de ces rapports et le diffuse, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

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

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

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

Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

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

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes D).

En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D).

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes D).

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à :

INRESA Sàrl
1 rue Jean Monnet
68870 Bartenheim
Tél : 33 (0)3 89 70 76 60
Fax: 33 (0)3 89 70 78 65
mail : info@inresa.fr

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

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

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

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables :

- compléter, le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement* (cf. Annexe B)

3.3 Rôle du laboratoire INRESA

INRESA collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont INRESA a connaissance

INRESA a l'obligation de transmettre à l'ANSM (par voie électronique directement ou via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables graves ayant été portés à sa connaissance et survenus :

- en France
- dans un pays hors Union Européenne
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue.

Le laboratoire et le CRPV en charge du suivi national définissent ensemble les modalités pratiques de transmission de ces cas.

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

* ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

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

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

INRESA établit tous les 12 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de NATRIUMTHIOSULFAT 10% et/ou NATRIUMTHIOSULFAT 25%, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

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

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

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

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM

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

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Reims est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec NATRIUMTHIOSULFAT 10% et/ou NATRIUMTHIOSULFAT 25%.

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

Il peut demander à INRESA de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

4 ATU nominatives

Dans le cas d'un patient ne pouvant être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte, le prescripteur hospitalier peut, par l'intermédiaire du pharmacien d'établissement de santé, faire une demande d'ATU nominative auprès de l'ANSM.

Pour ce faire, le médecin hospitalier remplit le formulaire Cerfa « demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative d'un médicament » en justifiant la demande et en précisant l'anamnèse et les traitements déjà utilisés.

Cette demande est accompagnée de la fiche de demande initiale d'accès au traitement par NATRIUMTHIOSULFAT 10% et/ou NATRIUMTHIOSULFAT 25% dans le cadre de l'ATU de cohorte et du refus correspondant.

Le pharmacien remplit la partie qui lui est réservée sur le formulaire Cerfa et le transmet par fax à :

ANSM

Autorisations temporaires d'utilisation

143-147 bd Anatole France

93285 Saint Denis CEDEX

Tel : 33(0) 1 55 87 36 11

Fax : 33(0) 1 55 87 36 12

Dans le cadre de ces ATU nominatives, le suivi des patients et la déclaration des effets indésirables doit être conforme aux procédures décrites dans ce Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations.

ANNEXES

- Annexe A Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l'ATU de cohorte
- Annexe B Note d'information destinée au patient
- Annexe C Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations
- Annexes D Fiches de suivi médical :
- Fiche de demande d'accès au traitement
 - Fiche de suivi
 - Fiche d'arrêt de traitement
 - Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse

Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NATRIUMTHIOSULFAT 10% solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Thiosulfate de sodium.....10 g

Pour un flacon de 100 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la calciphylaxie chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est de 100 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 25% soit 25 g de thiosulfate de sodium, 3 fois par semaine jusqu'à guérison des plaies.

La posologie peut être réduite jusqu'à 10 g.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité chez les enfants n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Perfuser lentement (60 minutes) par voie intraveineuse 100 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 10% sans dilution (débit de pompe environ 1,6-1,7 ml/mn).

Chez les patients dialysés, la perfusion peut être administrée 30 min avant la fin de la dialyse ou à la fin de la dialyse.

La dose de thiosulfate de sodium administrée peut être augmentée en fonction de la fréquence et de la durée des hémodialyses afin de garantir une concentration plasmatique efficace pour le traitement de la calciphylaxie.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou au sulfite (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, des cas d'acidoses métaboliques ont été observés après l'administration de thiosulfate de sodium (voir rubrique 4.8).

Les perturbations électrolytiques liées à la dialyse et à l'administration du thiosulfate de sodium peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QTc. Il est recommandé de pratiquer un ECG en pré-dialyse lors de l'initiation du traitement par thiosulfate de sodium, et de le renouveler au bout d'une semaine (toujours en pré-dialyse).

10 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 10% contient 4,84 mmoles (111,3 mg) de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du thiosulfate de sodium chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de NATRIUMTHIOSULFAT 10% pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du thiosulfate de sodium et de ses métabolites dans le lait maternel.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du thiosulfate de sodium sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

NATRIUMTHIOSULFAT 10% n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le profil des effets indésirables de NATRIUMTHIOSULFAT 10% n'a pas été systématiquement étudié dans les essais cliniques. Les données sur les effets indésirables sont issues de la littérature sur l'utilisation de solutions injectables de thiosulfate de sodium. La fréquence d'apparition de ces effets indésirables ne peut donc pas être estimée. Les effets indésirables liés à la perfusion d'une solution de thiosulfate de sodium étaient généralement légers à modérés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, des cas d'acidoses métaboliques ont été observées après perfusion de solution de thiosulfate de sodium dus à une diminution des bicarbonates et une augmentation des anions plasmatiques (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

En raison de la présence de sulfite, il existe un risque de réactions allergiques, y compris de réactions anaphylactiques et de bronchospasmes, en particulier chez les patients asthmatiques (voir rubriques 4.4). Ces réactions sont très différentes d'un individu à l'autre et peuvent mettre le pronostic vital en jeu. Dans ces conditions, la décision de traitement nécessite une évaluation du bénéfice risque et la présence d'une solution de cortisone lors de l'administration de NATRIUMTHIOSULFAT 10%.

Affections gastro-intestinales

Des nausées et vomissements peuvent survenir à l'administration de NATRIUMTHIOSULFAT 10%.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Des réactions au site d'injection peuvent survenir avec des symptômes tels que douleurs, irritation et brûlures.

Affections vasculaires

Une vitesse de perfusion trop rapide peut provoquer une chute de la pression artérielle.

Affections Cardiaque

Un cas d'allongement de l'intervalle QTc d'évolution favorable a été rapporté lors de l'administration intraveineuse de NATRIUMTHIOSULFAT 25%

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe D du PUT).

4.9. Surdosage

Voir rubrique 4.8 et 4.4 ; pas de surdosage connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, code ATC : non encore attribué.

Effets pharmacodynamiques

Le mécanisme d'action du thiosulfate de sodium n'est pas clairement établi.

Le thiosulfate de sodium est un agent chélateur de cations tel que le calcium. Cette action a été bien décrite lors de son utilisation comme chélateur du cyanure. Dans le traitement de la calciphylaxie, le thiosulfate de sodium mobilise l'excès de calcium dans les tissus vasculaires et dans les tissus mous par formation de complexes de thiosulfate de calcium. Le complexe de thiosulfate de calcium ainsi formé est alors excrété par les voies biliaires et rénales.

Par ailleurs, les propriétés antioxydantes du thiosulfate de sodium permettraient de restaurer les fonctions des cellules endothéliales. Les propriétés antioxydantes du thiosulfate de sodium seraient liées à sa réaction avec le glutathion oxydé et des espèces réactives de l'oxygène conduisant à la formation de glutathion, un antioxydant naturel.

Le thiosulfate de sodium interagit également avec diverses enzymes par des réactions de transsulfuration produisant du sulfure d'hydrogène, un vasodilatateur au niveau microcirculatoire.

Population pédiatrique

La calciphylaxie affecte principalement une population adulte souffrant d'insuffisance rénale terminale. C'est une pathologie très rare chez les enfants. Un cas pédiatrique de traitement de la calciphylaxie par du thiosulfate de sodium a été décrit. Aucun effet secondaire n'a été observé. Dans le cadre de l'utilisation du thiosulfate de sodium comme antidote, aucun effet secondaire grave n'a été démontré chez l'enfant.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du thiosulfate de sodium dans le traitement de la calciphylaxie est peu décrite chez l'Homme dans la littérature. Les données bibliographiques ci-dessous concernent l'utilisation du thiosulfate de sodium par voie intraveineuse dans les indications comme antidote, ainsi que chez des sujets volontaires sains ou dans le cadre du traitement de la calciphylaxie chez des patients dialysés.

Distribution

La concentration plasmatique en thiosulfate de sodium augmente de manière linéaire avec la dose injectée. La demi-vie de la phase de distribution est d'environ 23 min. Le volume de distribution calculé est de 150 mL/kg.

Biotransformation

Une partie du thiosulfate de sodium injecté est oxydé en sulfite puis en sulfate dans le foie. Seule une petite fraction de thiosulfate est incorporée dans les composés sulfurés endogènes.

Élimination

Le thiosulfate de sodium est principalement éliminé de l'organisme par voie rénale (approximativement 20-50% de la dose injectée), par filtration glomérulaire et sécrétion. Chez des sujets sains, la clairance rénale est d'environ 1,86 mL/min par kg et la clairance non rénale est de 2,25 mL/min par kg, pour une demi-vie d'élimination d'environ 16 à 80 minutes.

Chez les patients anuriques, le thiosulfate de sodium est principalement éliminé au cours de la dialyse (environ à 50 % de la dose), 20% est métabolisé et environ 30% de la dose reste non métabolisée après une heure. La clairance par hémodialyse est de 2,62 mL/min par kg. La clairance non rénale chez ces sujets est identique à celle des sujets sains.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque génotoxique particulier pour l'homme.

Chez la brebis en gestation, il a été observé que le thiosulfate de sodium ne franchit pas la barrière placentaire. Ces observations supportent le fait que le thiosulfate de sodium ne présente pas d'effets tératogènes.

Par ailleurs, le test d'Ames ne démontre aucun effet mutagène du thiosulfate de sodium.

Aucune donnée concernant la toxicologie du thiosulfate de sodium en administration répétée, la cancérogénèse et sur les fonctions de reproduction et de développement n'est disponible chez l'animal.

Une diminution de la densité osseuse a été observée chez le rat suite à une utilisation de thiosulfate de sodium à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme. Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les indications d'antidote et chez les patients anuriques mais pourrait être une potentielle complication chez l'homme lors d'une utilisation de thiosulfate de sodium sur une période prolongée.

Les effets indésirables suivants ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition 25 à 50 fois supérieurs à ceux utilisés pour l'homme : convulsions, diminution de la réponse immunitaire, augmentation de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate disodique dodécahydraté, glycine, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, édétate de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, le .NATRIUMTHIOSULFATE 10% ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle avec un sertissage en aluminium ; Boîte de 1 flacon

100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle avec un sertissage en aluminium ; Boîte de 10 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH

Werner-Von-Siemens-Str. 22-28

64625 Bensheim

ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 009 9 0 : 100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle; Boîte de 1 flacon
- 34009 589 010 0 3 : 100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle; Boîte de 10 flacons

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

Avril 2017

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NATRIUMTHIOSULFAT 25%, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Thiosulfate de sodium.....25 g

Pour un flacon de 100 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la calciphylaxie chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est de 100 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 25% soit 25 g de thiosulfate de sodium, 3 fois par semaine jusqu'à guérison des plaies.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité chez les enfants n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Perfuser lentement (60 minutes) par voie intraveineuse 100 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 25% sans dilution (débit de pompe environ 1,6-1,7 ml/mn).

Chez les patients dialysés, la perfusion peut être administrée 30 min avant la fin de la dialyse ou à la fin de la dialyse.

La dose de thiosulfate de sodium administrée peut être augmentée en fonction de la fréquence et de la durée des hémodialyses afin de garantir une concentration plasmatique efficace pour le traitement de la calciphylaxie.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou au sulfite (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient du sulfite et peut provoquer un bronchospasme pouvant aller jusqu'à une réaction d'hypersensibilité aiguë et avec de possibles vomissements, diarrhées, dyspnée, crise d'asthme aiguë, perte de connaissance ou choc.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, des cas d'acidoses métaboliques ont été observés après l'administration de thiosulfate de sodium (voir rubrique 4.8).

Les perturbations électrolytiques liées à la dialyse et à l'administration du thiosulfate de sodium peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QTc. Il est recommandé de pratiquer un ECG en pré-dialyse lors de l'initiation du traitement par thiosulfate de sodium, et de le renouveler au bout d'une semaine (toujours en pré-dialyse).

10 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 25% contient 10,9 mmoles (250,2 mg) de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du thiosulfate de sodium chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de NATRIUMTHIOSULFAT 25% pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du thiosulfate de sodium et de ses métabolites dans le lait maternel.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du thiosulfate de sodium sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

NATRIUMTHIOSULFAT 25% n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le profil des effets indésirables de NATRIUMTHIOSULFAT 25% n'a pas été systématiquement étudié dans les essais cliniques. Les données sur les effets indésirables sont issues de la littérature sur l'utilisation de solutions injectables de thiosulfate de sodium. La fréquence d'apparition de ces effets indésirables ne peut donc pas être estimée. Les effets indésirables liés à la perfusion d'une solution de thiosulfate de sodium étaient généralement légers à modérés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, des cas d'acidoses métaboliques ont été observées après perfusion de solution de thiosulfate de sodium dus à une diminution des bicarbonates et une augmentation des anions plasmatiques (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

En raison de la présence de sulfite, il existe un risque de réactions allergiques, y compris de réactions anaphylactiques et de bronchospasmes, en particulier chez les patients asthmatiques (voir rubriques 4.4). Ces réactions sont très différentes d'un individu à l'autre et peuvent mettre le pronostic vital en jeu. Dans ces conditions, la décision de traitement nécessite une évaluation du bénéfice risque et la présence d'une solution de cortisone lors de l'administration de NATRIUMTHIOSULFAT 25%.

Affections gastro-intestinales

Des nausées et vomissements peuvent survenir à l'administration de NATRIUMTHIOSULFAT 25%.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Des réactions au site d'injection peuvent survenir avec des symptômes tels que douleurs, irritation et brûlures.

Affections vasculaires

Une vitesse de perfusion trop rapide peut provoquer une chute de la pression artérielle.

Affections Cardiaque

Un cas d'allongement de l'intervalle QTc d'évolution favorable a été rapporté lors de l'administration intraveineuse de NATRIUMTHIOSULFAT 25%

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe D du PUT).

4.9. Surdosage

Voir rubrique 4.8 et 4.4 ; pas de surdosage connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, code ATC : non encore attribué.

Effets pharmacodynamiques

Le mécanisme d'action du thiosulfate de sodium n'est pas clairement établi.

Le thiosulfate de sodium est un agent chélateur de cations tel que le calcium. Cette action a été bien décrite lors de son utilisation comme chélateur du cyanure. Dans le traitement de la calciphylaxie, le thiosulfate de sodium mobilise l'excès de calcium dans les tissus vasculaires et dans les tissus mous par formation de complexes de thiosulfate de calcium. Le complexe de thiosulfate de calcium ainsi formé est alors excrété par les voies biliaires et rénales.

Par ailleurs, les propriétés antioxydantes du thiosulfate de sodium permettraient de restaurer les fonctions des cellules endothéliales. Les propriétés antioxydantes du thiosulfate de sodium seraient liées à sa réaction avec le glutathion oxydé et des espèces réactives de l'oxygène conduisant à la formation de glutathion, un antioxydant naturel.

Le thiosulfate de sodium interagit également avec diverses enzymes par des réactions de transsulfuration produisant du sulfure d'hydrogène, un vasodilatateur au niveau microcirculatoire.

Population pédiatrique

La calciphylaxie affecte principalement une population adulte souffrant d'insuffisance rénale terminale. C'est une pathologie très rare chez les enfants. Un cas pédiatrique de traitement de la calciphylaxie par du thiosulfate de sodium a été décrit. Aucun effet secondaire n'a été observé. Dans le cadre de l'utilisation du thiosulfate de sodium comme antidote, aucun effet secondaire grave n'a été démontré chez l'enfant.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du thiosulfate de sodium dans le traitement de la calciphylaxie est peu décrite chez l'Homme dans la littérature. Les données bibliographiques ci-dessous concernent l'utilisation du thiosulfate de sodium par voie intraveineuse dans les indications comme antidote, ainsi que chez des sujets volontaires sains ou dans le cadre du traitement de la calciphylaxie chez des patients dialysés.

Distribution

La concentration plasmatique en thiosulfate de sodium augmente de manière linéaire avec la dose injectée. La demi-vie de la phase de distribution est d'environ 23 min. Le volume de distribution calculé est de 150 mL/kg.

Biotransformation

Une partie du thiosulfate de sodium injecté est oxydé en sulfite puis en sulfate dans le foie. Seule une petite fraction de thiosulfate est incorporée dans les composés sulfurés endogènes.

Elimination

Le thiosulfate de sodium est principalement éliminé de l'organisme par voie rénale (approximativement 20-50% de la dose injectée), par filtration glomérulaire et sécrétion. Chez des sujets sains, la clairance rénale est d'environ 1,86 mL/min par kg et la clairance non rénale est de 2,25 mL/min par kg, pour une demi-vie d'élimination d'environ 16 à 80 minutes.

Chez les patients anuriques, le thiosulfate de sodium est principalement éliminé au cours de la dialyse (environ à 50 % de la dose), 20% est métabolisé et environ 30% de la dose reste non métabolisée après une heure. La clairance par hémodialyse est de 2,62 mL/min par kg. La clairance non rénale chez ces sujets est identique à celle des sujets sains.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque génotoxique particulier pour l'homme.

Chez la brebis en gestation, il a été observé que le thiosulfate de sodium ne franchit pas la barrière placentaire. Ces observations supportent le fait que le thiosulfate de sodium ne présente pas d'effets tératogènes.

Par ailleurs, le test d'Ames ne démontre aucun effet mutagène du thiosulfate de sodium.

Aucune donnée concernant la toxicologie du thiosulfate de sodium en administration répétée, la cancérogénèse et sur les fonctions de reproduction et de développement n'est disponible chez l'animal.

Une diminution de la densité osseuse a été observée chez le rat suite à une utilisation de thiosulfate de sodium à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme. Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les indications d'antidote et chez les patients anuriques mais pourrait être une potentielle complication chez l'homme lors d'une utilisation de thiosulfate de sodium sur une période prolongée.

Les effets indésirables suivants ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition 25 à 50 fois supérieurs à ceux utilisés pour l'homme : convulsions, diminution de la réponse immunitaire, augmentation de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate disodique dodécahydraté, glycine, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, édétate de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, le .NATRIUMTHIOSULFATE 25% ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle avec un sertissage en aluminium ; Boite de 1 flacon

100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle avec un sertissage en aluminium, Boîte de 10 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH

Werner-Von-Siemens-Str. 22-28

64625 Bensheim

ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 009 7 6 : 100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle, Boite de 1 flacon
- 34009 589 009 8 3 : 100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle, Boîte de 10 flacons

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

AVRIL 2017

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Note d'information destinée au patient

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

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE NATRIUMTHIOSULFAT 10% et/ou NATRIUMTHIOSULFAT 25%

Votre médecin vous a proposé un traitement par NATRIUMTHIOSULFAT 10% ou NATRIUMTHIOSULFAT 25%. Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le NATRIUMTHIOSULFAT 10% ou NATRIUMTHIOSULFAT 25% (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

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

NATRIUMTHIOSULFAT 10% ou NATRIUMTHIOSULFAT 25% est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le xxxx. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité du NATRIUMTHIOSULFAT 10% et NATRIUMTHIOSULFAT 25% dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 12 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement 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 de NATRIUMTHIOSULFAT 10% ou NATRIUMTHIOSULFAT 25% lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à INRESA et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de NATRIUMTHIOSULFAT 10% ou NATRIUMTHIOSULFAT 25% avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Reims en charge du suivi national.

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 NATRIUMTHIOSULFAT 10% ou NATRIUMTHIOSULFAT 25% est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur NATRIUMTHIOSULFAT 10% et NATRIUMTHIOSULFAT 25% (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient, disponible également avec chaque boîte de médicament. 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.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

NATRIUMTHIOSULFAT 10%, solution pour perfusion

Thiosulfate de sodium

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.**
- **Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que NATRIUMTHIOSULFAT 10% et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NATRIUMTHIOSULFAT 10% ?
3. Comment utiliser NATRIUMTHIOSULFAT 10% ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NATRIUMTHIOSULFAT 10% ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE NATRIUMTHIOSULFAT 10% ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

NATRIUMTHIOSULFAT 10% est un chélateur du calcium.

NATRIUMTHIOSULFAT 10% est un médicament qui vous sera administré par voie intraveineuse pour le traitement de la calciphylaxie de l'adulte.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER NATRIUMTHIOSULFAT 10% ?

N'utilisez jamais NATRIUMTHIOSULFAT 10% :

Si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance(s) active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 ou aux sulfites.

Mises en garde et précautions d'emploi

Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme avant de débiter un traitement par NATRIUMTHIOSULFAT.

Si vous suivez un régime sans sel, informez votre médecin avant l'administration de ce médicament.

Autres médicaments et NATRIUMTHIOSULFAT 10%

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

L'utilisation du NATRIUMTHIOSULFAT n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de vous faire administrer ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

NATRIUMTHIOSULFAT 25% n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER NATRIUMTHIOSULFAT 10% ?

Votre médecin vous injectera le médicament dans une veine (par voie intraveineuse) lentement, sur une durée de 60 minutes.

Posologie

La dose recommandée est de 100 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 25%, trois fois par semaine par voie intraveineuse, cette dose peut être réduite par votre médecin et nécessiter l'utilisation de NATRIUMTHIOSULFAT 10%. Votre médecin peut décider d'augmenter ou de réduire la dose afin de l'adapter à votre situation.

Mode d'administration

Les 100 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 10% sont administrés lentement par voie intraveineuse (60 minutes).

Chez les patients dialysés, la perfusion peut être commencée 30 min avant la fin de la dialyse ou à la fin de la dialyse.

Fréquence d'administration

Il est recommandé de procéder à 3 perfusions par semaine.

Durée du traitement

Il est recommandé de poursuivre le traitement au moins jusqu'à guérison des plaies.

Si la dose de NATRIUMTHIOSULFAT administrée est plus importante qu'il n'aurait fallu

Comme ce médicament vous sera administré pendant que vous êtes à l'hôpital, il est peu probable qu'il vous soit administré une quantité trop élevée ou trop faible; cependant, si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, parlez-en à votre médecin :

- problème de respiration, spasme pulmonaire
- réaction allergique voire choc allergique
- nausées
- vomissements
- malaise, chute de la pression artérielle

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les fréquences de ces effets indésirables sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles) :

L'administration de NATRIUMTHIOSULFAT 10% peut provoquer les effets indésirables suivants :

- réactions allergiques (hypersensibilité), difficulté à respirer en particulier si vous êtes asthmatique. Ces réactions peuvent être graves et nécessiter un traitement spécifique des réactions allergiques.
- Nausées, vomissements.
- Chute de la pression artérielle surtout en cas d'injection trop rapide.
- Douleurs, irritation et brûlures au point d'injection.

Déclaration des effets secondaires

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

Vous pouvez également déclarer :

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

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé

* ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement*

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER NATRIUMTHIOSULFAT 10% ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Ce que contient NATRIUMTHIOSULFAT 10%

La substance active est :

thiosulfate de sodium.....10 g
pour un flacon de 100 ml

Les autres composants sont : phosphate disodique dodécahydraté, glycine, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, édétate de sodium, eau pour préparations injectables.

Aspect de NATRIUMTHIOSULFAT 10% et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 1 flacon en verre brun contenant 100 ml de solution pour perfusion.

Boîte de 10 flacons en verre brun contenant 100 ml de solution pour perfusion.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation et fabricant

Titulaire

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH
WERNER-VON-SIEMENS-STR. 22-28
64625 BENSHEIM
ALLEMAGNE

Exploitant

INRESA SARL
1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM
FRANCE

Fabricant

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH
WERNER-VON-SIEMENS-STRASSE 14 – 28
64625 BENSHEIM
ALLEMAGNE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est avril 2017

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

NATRIUMTHIOSULFAT 25% solution pour perfusion

Thiosulfate de sodium

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.**
- **Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que NATRIUMTHIOSULFAT 25% et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NATRIUMTHIOSULFAT 25% ?
3. Comment utiliser NATRIUMTHIOSULFAT 25% ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NATRIUMTHIOSULFAT 25% ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE NATRIUMTHIOSULFAT 25% ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

NATRIUMTHIOSULFAT 25% est un chélateur du calcium.

NATRIUMTHIOSULFAT 25% est un médicament qui vous sera administré par voie intraveineuse pour le traitement de la calciphylaxie de l'adulte.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER NATRIUMTHIOSULFAT 25% ?

N'utilisez jamais NATRIUMTHIOSULFAT 25% :

Si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance(s) active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 ou aux sulfites.

Mises en garde et précautions d'emploi

Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme avant de débiter un traitement par NATRIUMTHIOSULFAT.

Si vous suivez un régime sans sel, informez votre médecin avant l'administration de ce médicament.

Autres médicaments et NATRIUMTHIOSULFAT 25%

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

L'utilisation du NATRIUMTHIOSULFAT n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de vous faire administrer ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

NATRIUMTHIOSULFAT 25% n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER NATRIUMTHIOSULFAT 25% ?

Votre médecin vous injectera le médicament dans une veine (par voie intraveineuse) lentement, sur une durée de 60 minutes.

Posologie

La dose recommandée est de 100 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 25%, trois fois par semaine, par voie intraveineuse. Votre médecin peut décider d'augmenter ou de réduire la dose afin de l'adapter à votre situation.

Mode d'administration

Les 100 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 25% sont administrés lentement par voie intraveineuse (60 minutes).

Chez les patients dialysés, la perfusion peut être commencée 30 min avant la fin de la dialyse ou à la fin de la dialyse.

Fréquence d'administration

Il est recommandé de procéder à 3 perfusions par semaine.

Durée du traitement

Il est recommandé de poursuivre le traitement au moins jusqu'à guérison des plaies.

Si la dose de NATRIUMTHIOSULFAT administrée est plus importante qu'il n'aurait fallu

Comme ce médicament vous sera administré pendant que vous êtes à l'hôpital, il est peu probable qu'il vous soit administré une quantité trop élevée ou trop faible; cependant, si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, parlez-en à votre médecin :

- problème de respiration, spasme pulmonaire
- réaction allergique voire choc allergique
- nausées
- vomissements
- malaise, chute de la pression artérielle

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les fréquences de ces effets indésirables sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles) :

L'administration de NATRIUMTHIOSULFAT 25% peut provoquer les effets indésirables suivants :

- réactions allergiques (hypersensibilité), difficulté à respirer en particulier si vous êtes asthmatique. Ces réactions peuvent être graves et nécessiter un traitement spécifique des réactions allergiques.
- Nausées, vomissements.
- Chute de la pression artérielle surtout en cas d'injection trop rapide.
- Douleurs, irritation et brûlures au point d'injection.

Déclaration des effets secondaires

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

Vous pouvez également déclarer :

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

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement*

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER NATRIUMTHIOSULFAT 25% ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Ce que contient NATRIUMTHIOSULFAT 25%

La substance active est :

thiosulfate de sodium.....25 g
pour un flacon de 100 ml

Les autres composants sont : phosphate disodique dodécahydraté, glycine, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, édétate de sodium, eau pour préparations injectables.

Aspect de NATRIUMTHIOSULFAT 25% et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 1 flacon en verre brun contenant 100 ml de solution pour perfusion.

Boîte de 10 flacons en verre brun contenant 100 ml de solution pour perfusion.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation et fabricant

Titulaire

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH
WERNER-VON-SIEMENS-STR. 22-28
64625 BENSHEIM
ALLEMAGNE

Exploitant

INRESA SARL
1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM
FRANCE

Fabricant

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH
WERNER-VON-SIEMENS-STRASSE 14 – 28
64625 BENSHEIM
ALLEMAGNE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est avril 2017

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

* ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

3) **Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

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

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

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement.

Afin de vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation, vous trouverez ci-après un formulaire mis en place par l'ANSM et également disponible sur le site de l'ANSM : ansm.sante.fr

Une fois rempli, vous devrez l'envoyer par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont jointes.

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

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

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(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

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

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<p style="text-align: center; background-color: yellow; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Personne ayant présenté l'événement indésirable</p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Taille <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Date de Naissance <input style="width: 20%;" type="text"/> / <input style="width: 20%;" type="text"/> / <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Ou Age au moment de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p style="text-align: center; background-color: yellow; border: 1px solid black; margin-top: 5px;">Antécédents du patient</p>	<p style="text-align: center; background-color: yellow; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p style="text-align: center; background-color: yellow; border: 1px solid black; margin-top: 5px;">Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le</p> <p style="text-align: center;">par le nouveau-né directement</p> <p style="text-align: center;">par la mère pendant l'allaitement</p> <p style="text-align: center;">par la mère durant la grossesse <input style="width: 20%;" type="text"/> <u>lors</u> du</p> <p style="text-align: center;">trimestre(s)</p> <p style="text-align: center;"><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p style="text-align: center;">par le père</p>	<p style="text-align: center; background-color: yellow; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Qualification <input style="width: 90%;" type="text"/></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	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>
2	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>
3	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>
5	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>
6	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>

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

<p style="text-align: center; background-color: yellow; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Événement indésirable</p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour <input style="width: 20%;" type="text"/> mois <input style="width: 20%;" type="text"/> année <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p style="text-align: center; background-color: yellow; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Évolution</p> <p style="text-align: center;">Guérison</p> <p style="text-align: center;">sans séquelle</p> <p style="text-align: center;">avec séquelles, lesquelles</p> <p style="text-align: center;">en cours</p> <p style="text-align: center;">Sujet non encore rétabli</p> <p style="text-align: center; background-color: yellow; border: 1px solid black; margin-top: 5px;">Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de</p> <p style="text-align: center;">sortir de chez soi, ...)</p> <p style="text-align: center;">NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/></p> <p>Préciser :</p>
---	--

Description de l'événement indésirable et de son évolution

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

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- il y a eu disparition de l'événement après arrêt ou diminution de posologie du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement 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'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- 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'événement 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.

Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Centre Régional de Pharmacovigilance	Département de résidence	Adresse	Téléphone / Adresse e-mail
AMIENS	02, 60, 80	CRPV, CHU Hôpital Sud, 80054 AMIENS CEDEX 01	03 22 08 70 96 pharmacovigilance@chu-amiens.fr
ANGERS	49, 53, 72	CRPV, CHRU, 4, rue Larrey, 49033 ANGERS CEDEX 01	02 41 35 45 54 pharmacovigilance@chu-angers.fr
BESANCON	25, 39, 70, 90	CRPV, CHR 2, Place St-Jacques Bt L, 25030 BESANÇON CEDEX	03 81 21 83 99 pharmacovigilance@chu-besancon.fr
BORDEAUX	24, 33, 40, 47, 64, 97	CRPV, Hôpital Pellegrin, 33076 BORDEAUX CEDEX	05 56 98 16 07 pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr
BREST	29, 56	CRPV, CHU Hôpital de la Cavale Blanche, Bd Tanguy Prigent, 29609 BREST CEDEX	02 98 34 79 75 crpv.brest@chu-brest.fr
CAEN	14, 50, 61	CRPV CHRU/Niveau 3, Avenue de la Côte de Nacre, CS30001 14033 CAEN CEDEX 09	02 31 06 46 72 pharmacovigilance@chu-caen.fr
CLERMONT-FERRAND	03, 15, 43, 63	CRPV, CHU-Centre de Biologie, 58, rue Montalembert BP 69 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 01	04 73 75 48 31 pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr
DIJON	21, 58, 71, 89	CRPV, Pôle des Vigilances, 14 rue Paul Gaffarel, B.P. n°77908 21079 DIJON CEDEX	03 80 29 37 42 pharmacovigilance@chu-dijon.fr
GRENOBLE	38	CRPV, CHU Pavillon E, CS10217 38043 GRENOBLE CEDEX 09	04 76 76 51 45 pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
LILLE	59, 62	CRPV, CHRU, 1 Place de Verdun 59045 LILLE CEDEX	03 20 96 18 18 pharmacovigilance@chru-lille.fr
LIMOGES	19, 23, 36, 87	CRPV, Hôpital Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES CEDEX	05 55 05 67 43 pharmacovigilance@chu-limoges.fr
LYON	01, 07, 26, 69, 73, 74	CRPV, Hospices civils de Lyon, 162 avenue Lacassagne Bt A 69424 LYON CEDEX 03	04 72 11 69 97 centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr
MARSEILLE	04, 2A, 2B, 13, 84	CRPV, Hôpital Sainte-MArguerite AP-HM, 270 Bd de Ste-Marguerite 13009 MARSEILLE CEDEX 09	04 91 74 75 60 marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr
MONTPELLIER	11, 30, 34, 48, 66	CRPV, Hôpital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen G.Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 05	04 67 33 67 57 pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
NANCY	54, 55, 57, 88	CRPV, Hôpital Central, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 NANCY CEDEX	03 83 85 27 60 crpv@chu-nancy.fr
NANTES	44, 85	CRPV CHR Hôtel-Dieu, Institut de biologie, 9 quai Moncouso 44093 NANTES CEDEX 01	02 40 08 40 96 pharmacovigilance@chu-nantes.fr
NICE	05, 06, 83	CRPV, Pavillon Victoria, Hôpital de Cimiez 4, avenue Reine Victoria, CS 91179, 06003 NICE CEDEX 01	04 92 03 47 08 pharmacovigilance@chu-nice.fr
PARIS HEGP	75 (1, 14, 15, 16), 92	CRPV, HEGP, 20-40 rue Leblanc 75015 PARIS	01 56 09 39 88 crpv.hegp@egp.aphp.fr
PARIS HENRI MONDOR	77, 94	CRPV, Hôpital Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 CRETEIL CEDEX	01 49 81 47 00 pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr
PARIS FERNAND-WIDAL	75 (2, 9, 10, 17, 18, 19), 78, 95	CRPV, Hôpital Fernand Widal, 200 rue du faubourg St-Denis 75475 PARIS CEDEX 10	01 40 05 43 34 pharmacovigilance.fwd@lrb.aphp.fr
PARIS PITIE-SALPETRIERE	75 (5, 8, 13), 28	CRPV, CHU Pitié-Salpêtrière, Service de Pharmacologie 47-83 Bd de l'Hôpital 75013 PARIS	01 42 16 16 79 pharmacovigilance@psl.aphp.fr
PARIS SAINT-ANTOINE	75 (3, 4, 11, 12, 20), 93	CRPV, 184, rue du faubourg St-Antoine, 75571 PARIS CEDEX 12	01 43 47 54 69 pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr
PARIS COCHIN-PORT ROYAL	75 (6, 7), 91	CRPV, Gpe Hospitalier Cochin, bât Lavoisier, 27 rue du faubourg Saint Jacques, 75014 PARIS	01 58 41 34 79 / 01 43 35 59 16 pvigilance.bavoux@cch.aphp.fr
POITIERS	16, 17, 79, 86	CRPV, CHRU Pavillon.Le Blaye, Secteur Nord N°6 BP 577 86021 POITIERS CEDEX	05 49 44 44 53 pharmaco.clin@chu-poitiers.fr
REIMS	8, 10, 51, 52	CRPV, Hôpital Robert Debré, Avenue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX	03 26 78 77 80 pharmacovigilance@chu-reims.fr
RENNES	22, 35	CRPV CHRU Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES CEDEX 09	02 99 28 24 26 pharmacovigilance@chu-rennes.fr
ROUEN	27, 76	CRPV, Institut de Biologie clinique, Hôpital Charles Nicolle 76031 ROUEN CEDEX	02 32 88 90 79 pharmacovigilance@chu-rouen.fr
SAINT-ETIENNE	42	CRPV, CHU Hôpital Nord, Bt A Niveau 0, avenue Albert Raimond, 42055 SAINT-ETIENNE CEDEX 02	04 77 12 77 37 pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
STRASBOURG	67, 68	CRPV, Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital, BP 426 67091 STRASBOURG CEDEX	03 88 11 64 80 pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
TOULOUSE	9, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	CRPV, CHU-Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 TOULOUSE	05 61 25 51 12 pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
TOURS	18, 37, 41, 45	CRPV, CHRU, 2 Bd Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 09	02 47 47 37 37 crpv@chu-tours.fr

ANNEXE C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations pour l'ATU de cohorte NATRIUMTHIOSULFAT 10% et 25%

*A compléter par un professionnel de santé et à envoyer par fax au 03 89 70 78 65 ou enveloppe T à INRESA ou par mail à info@inresa.fr
Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique est aussi disponible sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>*

DEMANDEUR		ETABLISSEMENT	
Nom, prénom :		Nom : _____	
Médecin <input type="checkbox"/>		Adresse : _____	
Pharmacien <input type="checkbox"/>		_____	
Autre <input type="checkbox"/>		_____	
Service/département		_____	
		tél : _____	
		fax : _____	
		email : _____	
DOCUMENTATION			
Documentation envoyée uniquement par voie électronique			
Protocole d'Utilisation Thérapeutique		<input type="checkbox"/>	
Note d'information au patient et fiches de suivi correspondantes		<input type="checkbox"/>	
Date : _ _ _ _ _ _	Cachet du Demandeur		
Signature			

ANNEXES D : Fiches de suivi médical

- D1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- D2 : Fiche de suivi de traitement
- D3 : Fiche d'arrêt de traitement
- D4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse

Fiche D1: Fiche de demande d'accès au traitement

A compléter et à envoyer à INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou par mail à info@inresa.fr

IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales du patient : |_|_|_| |_|_|
 (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)
 Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_|
 (JJMM/AAAA)
 Sexe : M F Poids : _____ kg

IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR

Nom, Prénom : _____
 Spécialité : _____
 Hôpital : _____
 Service : _____
 Tél. : _____ Fax. : _____
 Email : _____

INFORMATIONS CLINIQUES

Indication : calciphylaxie Autre : _____
 Dialyse oui non Nombre hebdomadaire : _____
 Allergie aux sulfites oui non
 Biopsie cutanée positive oui non
 EVA score : _____
 Nombre de plaies _____

Localisation	Taille (mm)	Commentaire

POSOLOGIE : _____ g _____ x par semaine

PRISE EN CHARGE DE LA CALCIPHYLAXIE

Le patient est déjà sous NATRIUMTHIOSULFAT Posologie : _____ g _____ x par semaine
 Date de début du traitement |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_| (JJMM/AAAA) ATUn, n° : _____
 Autres traitements de la calcyphylaxie _____

Produit	Posologie	Date début de traitement	Motif de l'arrêt

EXAMENS PREALABLES A LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT

ECG pratiqué avant la dialyse Normal ou non cliniquement significatif Anormal

Date : -----/-----/-----

Signature du prescripteur:

Pharmacien	ATU
Nom, Prénom : _____ Hôpital : _____ Tél. : _____ Fax. : _____ Email : _____ Date et signature _____	Demande acceptée oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Numéro d'ATU de cohorte : _____ Si refus, motif Date et signature _____

Fiche D2: Fiche de suivi de traitement

Fiche D2: Fiche de visite de suivi du patient FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT A 1 MOIS, PUIS TOUS LES 3 MOIS	Page 1/1
Date : _ _ _ _ _ _	
A compléter et à envoyer à INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou par mail à info@inresa.fr	

IDENTIFICATION DU PATIENT Initiales du patient : _ _ _ _ _ _ (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom) N° patient d'ATU de cohorte :	IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR Nom, Prénom : Spécialité : Hôpital : Service : Tél. : Fax. : Email :						
INFORMATIONS CLINIQUES Réduction de la douleur oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> EVA score : ____ Description des plaies <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%; text-align: center;">Localisation</th> <th style="width: 33%; text-align: center;">Taille (mm)</th> <th style="width: 33%; text-align: center;">Evolution (augmenté, stable, diminué, guéri)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>		Localisation	Taille (mm)	Evolution (augmenté, stable, diminué, guéri)			
Localisation	Taille (mm)	Evolution (augmenté, stable, diminué, guéri)					

RENSEIGNEMENT SUR LE TRAITEMENT Traitement par NATRIUMTHIOSULFAT Date de début de traitement _ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AA) Posologie : ____ g ____ x par semaine Si modification motif : _____ Arrêt du traitement oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date d'arrêt _ _ _ _ _ _ _ _ _ Préciser le motif de l'arrêt du traitement : _____ Si la modification ou l'arrêt du traitement sont dus à un effet indésirable, remplir la fiche de déclaration des effets indésirables. En cas d'arrêt, remplir la fiche d'arrêt de traitement. Autres traitements de la calciphylaxie <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Produit</th> <th style="width: 25%;">Posologie</th> <th style="width: 25%;">Date début de traitement</th> <th style="width: 25%;">Motif de l'arrêt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Produit	Posologie	Date début de traitement	Motif de l'arrêt				
Produit	Posologie	Date début de traitement	Motif de l'arrêt					

TOLERANCE Effets indésirables oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> En cas d'effet indésirable, remplir la fiche de déclaration d'effet indésirable en annexe. Date : ----/----/-----	Signature du prescripteur:
--	-----------------------------------

Pharmacien	
Nom, Prénom : Hôpital : Tél. : Fax. : Email :	Date et signature

FICHE D3 : Fiche d'arrêt de traitement

FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT	Date : _ _ _ _ _ _	Page 1/1
A compléter et à envoyer à INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou par mail à info@inresa.fr		

IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales du patient : |_|_| |_|_| (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)

N° ATU : _____

INFORMATIONS CLINIQUES

Date de début de traitement |_|_| |_|_| |_|_| (JJ/MM/AA)

Date de fin de traitement |_|_| |_|_| |_|_|

Posologie à l'arrêt du traitement : ____ g ____ x par semaine

Motif de l'arrêt :

- Effet thérapeutique non satisfaisant
- Progression de la maladie
- Souhait du patient d'arrêter le traitement
- Patient perdu de vue, date de la dernière visite |_|_| |_|_| |_|_|
- Effet indésirable lié à NATRIUMTHIOSULFAT, compléter la "Fiche de déclaration d'effet indésirable" en annexe
- Décès :
Préciser la date : |_|_| |_|_| |_|_|
Décès suspecté être lié au traitement par NATRIUMTHIOSULFAT
 oui non
Si oui, compléter la "Fiche de déclaration d'effet indésirable" en annexe
- Grossesse
Si la patiente a débuté une grossesse, compléter la "Fiche de signalement de grossesse" en annexe et la faxer à la cellule INRESA
- Evolution favorable de la maladie
Plaie oui non nombre : ____
Réduction de la surface des plaies
 oui non nombre : ____
- Autre raison, préciser : _____

Médecin prescripteur	
Nom, Prénom :	
Spécialité :	
Hôpital :	
Service :	
Tél. :	Fax. :
Email :	
Date et signature	

FICHE D4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse

A compléter par un professionnel de santé et à envoyer à INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou par mail à info@inresa.fr, IMMEDIATEMENT POUR TOUT EFFET INDESIRABLE GRAVE OU TOUT EFFET INDESIRABLE INATTENDU

NOTIFICATEUR

Nom, Prénom : _____
Hôpital : _____
Spécialité : _____ Service : _____
Adresse : _____ Tél. : _____
_____ Fax. : _____
Email : _____
Date : |_|_| |_|_| |_|_|
Signature

PATIENT

Initiales du patient : |_|_| |_|_| (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)
N° ATU : _____
Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|
Sexe : M F Poids : _____ kg

SIGNALEMENT D'UNE GROSSESSE

Date de début : |_|_| |_|_| |_|_|
Coordonnées du médecin qui suit la grossesse
Nom, prénom : _____
Tél : _____
Adresse : _____

Antécédents médicaux pertinents :

EFFETS INDESIRABLES				Page 2/3
AUTRES TRAITEMENTS EN COURS				
Nom du médicament	Voie	Posologie	Date de début	Indication
1				
2				
3				
4				
5				
Médicament suspecté : _____				
Si NATRIUMTHIOSULFAT est suspecté, information sur le traitement				
Date de début du traitement (jj/mm/aa) : _ _ _ _ _ _				
N° de lot : _____ Posologie : ____ g/jour ____ x par semaine				

DESCRIPTION	
Intensité ¹ : _	Date de début _ _ _ _ _ _ Date de fin _ _ _ _ _ _
Durée approximative (jour, heure, minute) ² : _____	
Description : diagnostic, symptômes, chronologie, évolution, complication, joindre tout document jugé pertinent (comptes rendus, examens complémentaires...)	
_____ _____ _____ _____	
GRAVITE	EVOLUTION
<input type="checkbox"/> décès, préciser la cause _____	<input type="checkbox"/> guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> guérison avec séquelle(s), préciser : _____
<input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> incapacités ou invalidités importantes ou durables <input type="checkbox"/> hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> anomalie/malformation congénitale <input type="checkbox"/> effet que vous jugez pertinent de déclarer : _____	
	<input type="checkbox"/> sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> inconnue <input type="checkbox"/> décès

¹ : 1 légère, 2 modérée, 3 sévère

² : Entourer l'unité

MESURES PRISES		
<input type="checkbox"/> Aucune	<input type="checkbox"/> Hospitalisation	
<input type="checkbox"/> Arrêt définitif du traitement suspecté	du __ __ __ au __ __ __	
<input type="checkbox"/> Modification de la posologie	<input type="checkbox"/> Interruption di traitement suspecté	
<input type="checkbox"/> Traitement correcteur (ci-dessous)	du __ __ __ au __ __ __	
Nom du produit, posologie, voie d'administration	Du	Au
	__ __ __	__ __ __
	__ __ __	__ __ __
	__ __ __	__ __ __
Autres mesures prises :		
En cas d'interruption du traitement suspecté :		
Posologie au moment de l'arrêt : _____ g/jour _____ x par semaine		
Disparition des effets indésirables oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
Arrêt du __ __ __ au __ __ __		
Reprise du traitement: modification de la posologie oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
Si oui, préciser :		
Reprise le __ __ __		
Réapparition de l'effet indésirable oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		

EVOLUTION	
<input type="checkbox"/> Guérison, le : __ __ __	
<input type="checkbox"/>	Séquelles, préciser : _____
<input type="checkbox"/>	Patient non rétabli
<input type="checkbox"/> Situation inconnue, motif : _____	
<input type="checkbox"/> Décès le : __ __ __	