

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

PETINIMID 250 mg, capsule molle (éthosuximide)

Mars 2018

<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 39 37 Fax: 33 (0)1 55 87 33 32 mail : neurho@ansm.sante.fr</p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte et Laboratoire exploitant</p> <p>INRESA 1 rue Jean Monnet 68870 Bartenheim</p> <p>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	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 ?	7
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 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	9
	ANNEXE A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)	11
	ANNEXE B : Note d'information destinée au patient	21
	ANNEXE C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations	33
	ANNEXES D : Fiches de suivi médical	35

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 05 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 Petinimid 250 mg, capsule molle dans l'indication :

Traitement des absences, en monothérapie ou en association, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en cas de mauvaise observance du traitement avec la solution buvable d'ethosuximide actuellement disponible ».

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sera déposée sera déposée prochainement auprès de l'ANSM.

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. Le 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 des absences, en monothérapie ou en association, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en cas de problème d'observance du traitement avec la solution buvable.

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

Dans le cadre de l'ATU, PETINIMID est soumis à prescription hospitalière. La prescription est réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie.

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 prescripteur et 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

2.1.2.1 Visite J0 de début de traitement

Après avoir obtenu d'INRESA l'accord d'accès au traitement, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite de début de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite, le médecin :

- confirme l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement,
- 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,
- établit une ordonnance de PETINIMID,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi, 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 PETINIMID,
- 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 PETINIMID, 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
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 sur ordonnance le médicament.

Le pharmacien assure une dispensation mensuelle de PETINIMID 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 PETINIMID 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 médecin prescripteur et 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 médecin et 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 Paris-Cochin 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 :

<p style="text-align: center;">INRESA 1 rue Jean Monnet 68870 Bartenheim</p> <p style="text-align: center;">Tél : 33 (0)3 89 70 76 60 Fax: 33 (0)3 89 70 78 65 mail : info@inresa.fr</p>

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 :

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

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

INRESA a l'obligation de transmettre à l'ANSM via EudraVigilance tous les effets indésirables 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.

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 PETINIMID, 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 (neurho@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 Paris-Cochin est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec PETINIMID.

Il est destinataire (via INRESA) des effets indésirables 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 « 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 PETINIMID dans le cadre de l'ATU de cohorte et du refus correspondant.

Le pharmacien remplit la partie qui lui est réservée sur le formulaire 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 39 37
Fax : 33(0) 1 55 87 33 32

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 J0 de début de traitement
- Fiches 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)

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PETINIMID 250 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ethosuximide 250 mg

Pour une capsule molle

Excipients à effet notoire : para-hydroxybenzoate d'éthyle sodique (0,73 mg par capsule), para-hydroxybenzoate de propyle sodique (0,36 mg par capsule).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle

Couleur ivoire, capsule molle oblongue en gélatine.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des absences, en monothérapie ou en association, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en cas de mauvaise observance du traitement avec la solution buvable actuellement disponible.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La décision d'instauration, la durée et l'arrêt du traitement avec PETINIMID doit être prise par un médecin spécialiste ayant l'expérience de l'épilepsie.

La posologie dépend du tableau clinique, de la réponse et de la tolérance individuelle. Les posologies mentionnées ci-dessous sont données à titre indicatif. Le traitement est instauré progressivement en augmentant progressivement la dose.

Population adultes, patients âgés (> 65 ans)

Le traitement débute à une dose faible de 500 mg avec une augmentation de 250 mg tous les 5 à 7 jours jusqu'à atteinte de l'objectif thérapeutique, habituellement à la dose de 1000 à 1500 mg par jour. Occasionnellement une dose de 2000 mg peut être nécessaire.

La demi-vie plasmatique d'éthosuximide est supérieure à 24 heures, mais la dose journalière peut être administrée en 2 à 3 prises quotidiennes.

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques d'éthosuximide se situent normalement entre 40 et 100 µg/ml (380-700 µmol/l), mais c'est la réponse clinique qui sera le critère de choix de la dose.

Patients avec une insuffisance rénale sévère

La dose doit être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min.

L'éthosuximide est dialysable. Les patients dialysés auront donc besoin d'une dose supplémentaire ou une périodicité des prises différente. Au cours d'une dialyse de 4 heures, entre 39% et 52% de la dose administrée sont éliminés.

Patients avec une insuffisance hépatique sévère

Des précautions particulières sont nécessaires si ce médicament est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Une diminution de la dose peut être recommandée.

Mode d'administration

Voie orale

La dose quotidienne est habituellement administrée en 2 ou 3 prises.

Les capsules molles doivent être avalées sans les croquer avec un peu d'eau durant le repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou autre succinimide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En association avec le millepertuis.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une attention particulière est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique et/ou rénale sévères. Un suivi régulier de la fonction hépatique et urinaire est recommandé.

Chez les patients atteints de porphyrie, l'éthosuximide doit être utilisé avec une attention particulière.

La prudence est nécessaire chez les patients atteints de troubles mentaux ou psychiatriques (ou avec de tels antécédents). L'administration d'éthosuximide peut induire des symptômes tels que : irritabilité, agitation, état d'anxiété ou d'impatience, d'agressivité, perte de concentration ou autre modification mentale (voir rubrique 4.8).

En cas d'absences associées à une autre forme d'épilepsie (crises tonico-cloniques ou partielles), dont l'éthosuximide utilisé seul est susceptible d'augmenter la fréquence, il est recommandé de lui associer un autre antiépileptique.

Pendant l'utilisation au long terme d'éthosuximide, des examens sanguins doivent être pratiqués régulièrement car des troubles de l'hémostase (parfois avec une issue fatale) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Ces examens (NFS, plaquettes, coagulation) doivent être pratiqués mensuellement pendant la première année de traitement, puis tous les six mois.

Si le taux de leucocytes descend en dessous de 3500/mm³ ou que la proportion de granulocytes est inférieure à 25%, la dose de PETINIMID doit être réduite ou le traitement totalement arrêté.

Il est important de surveiller les symptômes d'une atteinte de la moelle osseuse (ex. : fièvre, mal de gorge, saignement) et les patients doivent être informés de la possibilité d'apparition de ces symptômes et de leur signification.

Des réactions cutanées graves dont le syndrome de Stevens Johnson, ont été rapportées avec éthosuximide. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital. Les symptômes surviennent généralement dans un délai de quelques jours à 28 jours. Dès l'apparition de signes ou symptômes évocateurs, le patient doit être évalué immédiatement. L'éthosuximide doit être arrêté si une autre étiologie ne peut être établie.

Des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés. Il s'agit de l'association d'une réaction cutanée (tels qu'un rash ou dermatite exfoliative), éosinophilie, fièvre, lymphadénopathie et d'une ou plusieurs complications systémiques (telles qu'une hépatite, néphrite, pneumonie, myocardite et péricardite). Ces syndromes peuvent menacer le pronostic vital. Dès l'apparition des premiers symptômes, le patient doit être évalué immédiatement. L'éthosuximide doit être arrêté si une autre étiologie ne peut être établie.

Si une réaction allergique cutanée sévère ou une modification de la formule sanguine apparaît, PETINIMID doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.8). Dans de tels cas le traitement antiépileptique doit être maintenu avec un médicament qui ne soit pas un succinimide.

Comme tous les antiépileptiques, les changements de doses doivent être progressifs. Cela s'applique aussi en cas d'ajout ou d'arrêt d'un autre traitement. L'arrêt brutal d'un traitement antiépileptique peut provoquer un état de mal-absence.

En général, la diminution de la dose suivie de l'arrêt de ce médicament peut être envisagée au plus tôt après une période de 2 à 3 ans sans crises. L'arrêt est obtenu après une baisse régulière de la dose sur une

période de 4 à 8 semaines. Chez les enfants l'augmentation de poids à dose constante peut être envisagée comme protocole de sortie de traitement, cependant, les profils d'EEG ne doivent pas s'altérer pendant ce processus.

L'épilepsie nécessite généralement des traitements au long cours. Un traitement au long cours peut provoquer des baisses de performances, comme par exemple des difficultés scolaires chez l'enfant et l'adolescent. Les données disponibles sont contradictoires pour l'éthosuximide et il n'indique pas clairement que l'éthosuximide puisse avoir un impact négatif.

Suicide/pensée suicidaire

Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés et randomisés sur 11 antiépileptiques a montré une légère augmentation du risque de pensées et de comportements suicidaires chez les patients traités par des antiépileptiques dans diverses indications. Le nombre d'événements suicidaires rapportés est similaire pour les différents produits étudiés et apparaissent entre la 2^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement. Ethosuximide ne faisait pas partie de cette méta-analyse.

Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec PETINIMID. Ainsi, les patients doivent être suivis afin de détecter des signes de pensées ou comportements suicidaires et des traitements appropriés doivent être envisagés.

Les patients (et le personnel soignant) doivent être avertis de rechercher un avis médical si un des signes ou symptômes décrits ci-dessus apparaissent.

Ce médicament contient des parabènes (p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique, p-hydroxybenzoate de propyle sodique). Ils peuvent causer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

Le traitement en associant plusieurs antiépileptiques nécessite des précautions particulières. Dans les crises de type mixte, éthosuximide est utilisé contre le petit mal. Ethosuximide peut être associé à d'autres antiépileptiques afin d'obtenir un traitement efficace dans ce type d'épilepsie.

Cependant, comme l'éthosuximide peut interagir avec les antiépileptiques qui lui sont associés, la concentration plasmatique de ces autres produits doit être dosée à intervalle régulier.

Une augmentation du taux de phénytoïne a été rapportée avec éthosuximide.

L'association avec la carbamazépine augmente la clairance de l'éthosuximide.

Chez la majorité des patients, une augmentation ou une diminution des concentrations sériques d'éthosuximide sont observées avec l'association de valproate.

Des interactions entre éthosuximide et barbituriques (primidone, phénobarbital, méthylphénobarbital) ont été rapportées.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Associations contre-indiquées

Millepertuis : Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Associations déconseillées

L'association avec des médicaments déprimeurs du SNC doit être évitée car elle peut potentialiser les effets sédatifs.

La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement avec éthosuximide.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Bien qu'éthosuximide n'interfère pas avec les enzymes hépatiques, la prudence est recommandée en cas de contraception hormonale. Il a été rapporté que l'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite si des antiépileptiques - parmi eux éthosuximide - sont utilisés de façon concomitante.

Associations à prendre en compte

L'apparition de symptômes psychotiques ou de signes de surdosage à l'éthosuximide ont été rapportés après l'administration simultanée d'isoniazide.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les femmes en âge de procréer doivent être informées avant le début du traitement de la nécessité de planifier et de suivre une grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Les patientes doivent immédiatement contacter leur médecin en cas de grossesse durant le traitement avec éthosuximide.

Ethosuximide passe la barrière placentaire. Aucune embryopathie spécifique n'est connue chez les enfants nés de mères traitées par éthosuximide en monothérapie. Une relation entre l'utilisation d'antiépileptiques chez des femmes épileptiques et une augmentation de la fréquence des malformations congénitales chez leurs enfants a été rapportée. Les traitements par des associations tendent à augmenter le risque, ainsi, une monothérapie est recommandée durant la grossesse.

Durant la grossesse, spécialement durant les trois premiers mois, toute utilisation de médicaments représente un risque potentiel. Cependant, si un traitement antiépileptique essentiel est arrêté, cela peut représenter un risque beaucoup plus important pour la mère et le fœtus. Durant la grossesse, l'effet thérapeutique doit être soigneusement évalué par rapport aux risques potentiels. Il conviendra d'utiliser la dose minimale efficace, particulièrement entre le 20^{ème} et le 40^{ème} jour. La surveillance régulière de la concentration sérique maternelle d'éthosuximide peut être indiquée.

Le traitement par éthosuximide ne doit pas être arrêté pendant la grossesse sans l'accord du médecin, un arrêt brutal ou une diminution non contrôlée du traitement peut provoquer des crises d'épilepsie avec hypoxie chez la mère qui peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles pour la mère et l'enfant à naître. Les patientes doivent être informées de l'augmentation du risque de malformations et sur la possibilité de dépistage anténatal.

Lorsqu'une grossesse est prévue et durant la grossesse, le taux d'acide folique doit être surveillé et si nécessaire un traitement par l'acide folique est recommandé.

Afin d'éviter un possible déficit en vitamine K₁ chez le fœtus, provoquant des saignements, une supplémentation en vitamine K₁ peut être utile durant le dernier mois de grossesse, bien que la probabilité d'une hémorragie néonatale provoquée par une carence en vitamine K est faible en raison de l'activité minimale de l'éthosuximide sur l'induction enzymatique.

Allaitement

Ethosuximide est excrété dans le lait maternel. Les concentrations d'éthosuximide dans le lait maternel sont environ de 90% de celles atteintes dans le plasma maternel. Les nouveaux nés ont déjà une élimination normale de l'éthosuximide. La décision finale de cesser l'allaitement durant le traitement par éthosuximide est prise par le médecin traitant.

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

PETINIMID n'a qu'une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Même si PETINIMID est utilisé exactement dans l'indication, la réactivité du patient peut être affectée dans la mesure où la capacité de prendre part à la circulation routière ou à utiliser des machines peut être altérée.

Ainsi, les patients doivent absolument s'abstenir de conduire, utiliser des machines ou d'avoir des activités potentiellement dangereuses ou au moins pendant la phase initiale du traitement. Dans tous les cas, la décision sera prise par le médecin traitant qui prendra en compte au cas par cas la réactivité du patient et la dose administrée.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont regroupés selon le système des classes d'organes.

Il n'y a pas d'information complète concernant la fréquence de survenue des effets indésirables, par conséquent, les fréquences sont déterminées à titre indicatif. Les effets indésirables sont classés selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée : éosinophilie, thrombocytopénie, pancytopenie, agranulocytose et anémie aplasique avec ou sans aplasie médullaire. Ces anomalies sanguines peuvent être associées avec les symptômes précoces suivants : augmentation de la température corporelle, symptôme grippal, modifications cutanées et des muqueuses. La leucopénie peut être transitoire bien que des décès ont été rapportés suite à des atteintes de la moelle osseuse malgré l'arrêt du traitement.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions allergiques, urticaire et autres réactions cutanées dont exanthème prurigineux, syndrome de Stevens-Johnson et lupus érythémateux disséminé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : aux doses quotidiennes élevées, baisse de l'appétit, perte de poids.

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : irritabilité, agitation, état d'anxiété ou d'impatience, agressivité, difficultés de concentration et autres modifications en particulier chez les patients ayant des antécédents psychiatriques (voire rubrique 4.4)

Très rare : augmentation de la libido, paranoïa et aggravation des dépressions avec une tendance potentielle au suicide ont été rapportées

Affections du système nerveux

Peu fréquent : symptômes neurosensoriels tels que torpeur, maux de tête, vertiges, hyperactivité, euphorie, irritabilité, trouble de la marche/ataxie et somnolence ou trouble du sommeil.

Très rare : des dyskinesies sont apparues dans les 12 premières heures de traitement, habituellement réversible à l'arrêt de l'éthosuximide ou administration de diphényhydramine.

Fréquence indéterminée : symptômes parkinsoniens, photophobie.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : myopie

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : à de fortes doses journalières chez des patients à l'estomac sensible : plaintes de type gastro-intestinales telles que dyspepsie, nausée, crampe, douleur épigastrique et abdominale et diarrhées. Des cas de gonflement de la langue et du palais ont été rapportés. Ces effets indésirables sont habituellement transitoires, rarement graves et ne nécessitent presque jamais l'arrêt du traitement.

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : une hépatotoxicité de l'éthosuximide n'a pas été rapportée, mais des modifications des constantes hépatiques ont été rapportées.
Porphyrie aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : sclérodémie, hirsutisme.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : une toxicité rénale de l'éthosuximide n'a pas été rapportée mais des modifications des constantes rénales ont été rapportées.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : saignement vaginal.

Investigations

Fréquence indéterminée : albuminurie, augmentation de la TGO et de l'urobilinogène.

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

Chaque fois qu'un cas d'intoxication est évalué, la possibilité de la prise de plusieurs médicaments (ex. tentative de suicide) doit être prise en compte. Les symptômes de surdosage sont potentialisés par la prise d'alcool ou d'autres médicaments déprimeurs du SNC.

Symptômes du surdosage

En cas de surdosage, peuvent apparaître : fatigue, léthargie, état dépressif ou agitation et parfois irritabilité dans une moindre mesure. Peuvent aussi apparaître : nausée, vomissement, dépression du SNC telles que coma et dépression respiratoire.

La relation entre la toxicité de l'éthosuximide et la concentration plasmatique d'éthosuximide n'a pas été établie. La zone thérapeutique est de 40 à 100 µg/ml, bien que des concentrations atteignant 150 µg/ml sans aucun signe de toxicité ont été rapportées. En général, les symptômes et signes de surdosage sont attendus seulement si la concentration plasmatique dépasse 150 µg/ml. En cas d'intoxication, il faut tenir compte de la demi-vie longue de l'éthosuximide (jusqu'à 60 heures chez l'adulte et 30 heures chez l'enfant).

Traitement du surdosage

Il n'y a pas d'antidote spécifique. Provoquer la vidange gastrique par vomissement (sauf s'il y a un risque de perte de connaissance, de coma, ou de convulsions) ou par lavage d'estomac, administration de charbon actif, réhydratation par perfusion et traitements symptomatiques. La surveillance des fonctions circulatoire et respiratoire dans un service de soins intensifs est requise.

Comme l'éthosuximide ne se fixe pas aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale peuvent être utiles. La diurèse forcée ou l'exsanguino-transfusion ne sont pas efficaces.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptique, dérivé succinimide, **code ATC** : NO3AD01.

Mécanisme d'action

L'effet antiépileptique de l'éthosuximide semble dû à la combinaison d'effets directs et indirects (activité des canaux Ca^{2+} , Na^+ et K^+ dans les zones thalamique et corticale, influence sur le GABA et le glutamate) qui touchent différentes zones du cerveau.

Sur l'EEG, éthosuximide supprime les pointes-ondes paroxysmiques 3 Hz qui sont habituellement associées à la perte de conscience et caractéristiques des absences.

Ethosuximide agit par une action sélective sur les régions motrices du cortex cérébral en augmentant le seuil du SNC pour une réponse à un stimulus convulsivant. Il diminue la propension aux crises et réduit la fréquence des crises.

Population pédiatrique

Dans une étude randomisée en double aveugle de 20 semaines chez 453 enfants de 2,5 à 13 ans nouvellement diagnostiqués pour des absences épileptiques de l'enfance, l'efficacité, la tolérance et l'effet neuropsychologique de l'éthosuximide, de l'acide valproïque et de lamotrigine en monothérapie ont été évalués dans l'absence épileptique de l'enfance. Ceux traités par éthosuximide ou acide valproïque présentent un taux de réduction de fréquence des crises plus important (53% et 58% respectivement) comparé à ceux traités par lamotrigine (29% ; l'odds ratio de l'éthosuximide versus lamotrigine est de 2,66 ; intervalle de confiance [IC] 95%, 1,65 à 4,28 ; l'odds ratio de l'acide valproïque versus lamotrigine est de 3,34 ; IC 95% de 2,06 à 5,42 ; $p < 0.001$ pour les 2 comparaisons). Les analyses aussi bien sur les critères prédéfinis qu'en post hoc ont montré que le déficit d'attention est moindre avec éthosuximide comparé à l'acide valproïque (à la semaine 16 et 20), le test de Connors sur la Performance Continue a montré que le

pourcentage de patients avec un index de confiance ≥ 0.60 est supérieur pour l'acide valproïque comparé à l'éthosuximide (49% vs. 33% ; odds ratio 1,95 ; IC 95%, 1,12 à 3,41 ; $p=0,03$) et à la lamotrigine (49% vs. 24% ; odds ratio 3,04 ; IC 95%, 1,69 à 5,49 ; $p<0,001$).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Ethosuximide est absorbé rapidement et complètement. La biodisponibilité est de 95% à 100%.

Distribution

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 4 heures après l'ingestion de 1 g d'éthosuximide (18 à 24 $\mu\text{g/ml}$). Chez l'enfant (7 à 8,5 ans ou de 12,9 à 24,4 kg de poids corporel), la concentration plasmatique maximale de 28,0 à 50,9 $\mu\text{g/ml}$ est atteinte en 3 à 7 heures après une prise unique de 500 mg d'éthosuximide.

Pendant l'administration chronique de 20 mg par kg de poids corporel chez l'enfant, la concentration plasmatique atteinte est d'environ 50 $\mu\text{g/ml}$. Chez l'adulte, une concentration similaire est atteinte à un dosage de 15 mg par kg de poids corporel.

Le volume de distribution de l'éthosuximide est de 0,7 l/kg, indépendamment de l'âge. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 10% ; la concentration dans le LCR et la salive est celle trouvée dans le sérum.

Ethosuximide passe la barrière placentaire et est aussi excrété dans le lait. Les concentrations fœtales d'éthosuximide et les concentrations chez le nouveau-né sont similaires aux concentrations maternelles, le rapport concentration lait/sérum maternel est d'environ 0,9.

La concentration plasmatique thérapeutique est comprise entre 40 et 100 $\mu\text{g/ml}$; dans des cas isolés des concentrations allant jusqu'à 150 $\mu\text{g/ml}$ sont nécessaires pour atteindre un effet thérapeutique efficace. La concentration plasmatique dépassant 150 $\mu\text{g/ml}$ peut s'avérer toxique.

Biotransformation

Ethosuximide est largement métabolisé par oxydation hépatique principalement via le cytochrome P450 isoenzyme CYP3A et dans une moindre mesure via le CYP2E et CYP2C/B. Plusieurs métabolites (probablement pharmacologiquement inactifs) sont produits, ils sont excrétés par le rein partiellement, une partie sous forme de conjugués glucuronides. Les principaux métabolites formés sont deux diastéréomères de 2-(hydroxyéthyle)-2-méthylsuccinimide et de 2-éthyle-2-méthyle-3-hydroxysuccinimide.

Élimination

La demi-vie d'éthosuximide est de 40 à 60 heures chez l'adulte et d'environ 30 heures chez l'enfant. L'élimination est rénale, avec environ 20% de la dose administrée sous forme inchangée et les métabolites sont éliminés sous forme de glucuronide ou libre.

Linéarité/non-linéarité

Ethosuximide a une cinétique linéaire.

L'état d'équilibre est atteint en 8 à 10 jours après le début du traitement. Avec la même dose par voie orale, de grandes variations inter-individus de la concentration plasmatique ont été observées. L'augmentation de la concentration plasmatique en fonction de la dose est linéaire. A une dose par voie orale de 1 mg par kg de poids corporel, l'augmentation de la concentration plasmatique attendue est de 2 à 3 $\mu\text{g/ml}$ (1 à 2 $\mu\text{g/ml}$ chez l'enfant). Ainsi, les jeunes enfants nécessitent une dose supérieure aux enfants plus âgés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Il n'y a pas de données publiées concernant la mutagénicité et la cancérogénicité d'éthosuximide.

La mutagénicité d'éthosuximide a été étudiée in vitro (test d'Ames, essai d'aberration chromosomique) avec ou sans activation métabolique. Aucune de ces méthodes utilisées n'a donné d'information concernant un risque potentiel mutagène. Il n'y a pas de données d'études chez l'animal sur le potentiel tumorigène. Cependant, l'expérience clinique n'a pas montré de potentiel mutagène ou cancérogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique (E214)
p-hydroxybenzoate de propyle sodique (E217)
Polyéthylène glycol 400
Gélatine
Glycérol
Ethylvanilline
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 100 capsules contenues dans 10 plaquettes en PVC/PVDC aluminium.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

INRESA SAS

1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM
Tel : + 33 3 89 70 76 60
Fax : + 33 3 89 70 78 65
e-Mail : info@inresa.fr

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

- 34009 589 008 7 7 : plaquettes PVC/PVDC/Aluminium DE 100 capsules.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05 avril 2017
<Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie

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

PETINIMID 250 mg, capsule molle
(éthosuximide)

Votre médecin vous a proposé un traitement par PETINIMID 250 mg, capsule molle.

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 PETINIMID (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)

PETINIMID 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 05 avril 2017. 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 PETINIMID 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 PETINIMID 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 PETINIMID avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Paris-Cochin 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 PETINIMID est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur PETINIMID (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient, disponible également dans 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

PETINIMID 250 mg, capsule

Ethosuximide

- **Ce médicament n'ayant pas 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 des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes 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.

Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que PETINIMID 250 mg, capsule molle et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PETINIMID 250 mg, capsule molle ?
3. Comment prendre PETINIMID 250 mg, capsule molle ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PETINIMID 250 mg, capsule molle ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE PETINIMID 250 mg, capsule molle ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptique - code ATC : NO3AD01

Traitement de certains types de crises d'épilepsie (absences) de l'adulte et de l'enfant en cas de mauvaise observance du traitement avec la solution buvable actuellement disponible.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE PETINIMID 250 mg, capsule molle ?

Ne prenez jamais PETINIMID 250 mg, capsule molle :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- En association avec le millepertuis (plante utilisée pour traiter la dépression)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre PETINIMID.

Dites en particulier à votre médecin :

- si vous avez une maladie du foie ou des reins
- si vous souffrez de porphyrie (une maladie métabolique rare).
- si vous avez actuellement une maladie mentale ou psychiatrique ou si vous en avez eu dans le passé, dans ce cas le traitement avec PETINIMID peut donner des effets indésirables comme l'irritation, l'agitation, des états d'anxiété, l'impatience, l'agressivité, des difficultés pour se concentrer ou d'autres perturbations mentales.

- si vous notez des signes suggérant une infection (comme maux de gorge, fièvre), consultez votre médecin immédiatement. Cela peut signifier une modification de votre formule sanguine, mettant parfois en jeu le pronostic vital, un examen sanguin doit être fait immédiatement.
- si vous avez des réactions allergiques de la peau ou des modifications du sang, (pour des symptômes précoces voir la rubrique Effets indésirables possibles), demander un avis médical immédiatement. Votre médecin peut devoir changer votre traitement pour un autre médicament.
- si vous prévoyez une grossesse pendant le traitement avec PETINIMID ou si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, consultez immédiatement votre médecin (voir la rubrique "Grossesse et allaitement" ci-dessous).

Si PETINIMID est donné seul pour traiter un patient présentant plusieurs types des crises, la fréquence de certaines crises peut augmenter. Un médicament antiépileptique supplémentaire est nécessaire. Il est donc important de suivre l'avis de votre médecin.

Pendant votre traitement, votre médecin va vous prescrire régulièrement des examens de sang, d'urine et de la fonction hépatique. Assurez-vous que tous ces examens cliniques et de laboratoire soient faits strictement comme ils sont prescrits.

L'utilisation d'antiépileptiques pendant une longue durée peut provoquer une baisse des performances chez certains patients (exemple : baisse de réussite scolaire chez les enfants et les adolescents). Cet effet n'a pas été établi avec PETINIMID mais il ne peut pas être écarté.

Des pensées autodestructrices ou suicidaires ont également été observées chez un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques tels que PETINIMID. Si vous avez ce type de pensées, contactez immédiatement votre médecin.

Autres médicaments et PETINIMID 250 mg, capsule molle

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

Ce médicament ne doit pas être administré en association avec le millepertuis.

Les médicaments ou d'autres substances peuvent modifier leurs effets.

Cela s'applique aussi aux autres médicaments antiépileptiques utilisés avec PETINIMID.

L'acide valproïque ou le valproate de sodium peuvent augmenter ou diminuer l'effet de PETINIMID. La carbamazépine peut réduire l'effet de PETINIMID. L'utilisation de PETINIMID peut augmenter l'effet de la phénitoïne.

Pendant le traitement avec PETINIMID, l'utilisation d'hypnotiques ou de tranquillisants doit être évitée, car cela augmente l'effet sédatif.

Pour la même raison, vous ne devez pas boire d'alcool pendant le traitement avec PETINIMID.

PETINIMID 250 mg, capsule molle avec des aliments et boissons et de l'alcool

PETINIMID doit être pris avec de la nourriture.

Aussi longtemps que vous êtes traité avec PETINIMID vous ne devez pas boire de boissons alcoolisées.

Grossesse et allaitement

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 prendre ce médicament. Pendant la grossesse ou l'allaitement, vous ne devez prendre PETINIMID seulement si votre médecin vous a vraiment dit de le faire. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Si vous avez déjà pris PETINIMID avant le début de la grossesse, vous ne devez pas arrêter le traitement sans avoir consulté votre médecin avant, car l'arrêt brutal du traitement peut être dangereux pour vous et le bébé. Après avoir attentivement évalué les risques potentiels, votre médecin peut vous dire de prendre PETINIMID pour le traitement de votre épilepsie alors que vous êtes enceinte car les crises épileptiques peuvent représenter un risque important pour la mère et l'enfant. D'autre part le risque de malformations chez l'enfant est connu pour être légèrement plus élevé si la mère prend des antiépileptiques pendant la grossesse, en particulier si plusieurs antiépileptiques sont associés. Votre médecin va donc établir avec soin le bon dosage (qui sera le plus bas possible), prescrire tous les examens appropriés et si nécessaire un supplément d'acide folique ou de vitamine K pour diminuer les risques.

Allaitement

PETINIMID passe dans le lait maternel et est absorbé par l'enfant. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre PETINIMID et continuer l'allaitement de votre enfant.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Attention : PETINIMID peut affecter votre réactivité et votre capacité à conduire.

Au début du traitement vous ne devez donc pas conduire, utiliser des machines ou avoir tout autre activité potentiellement dangereuse. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin décidera si vous pouvez conduire un véhicule ou utiliser une machine.

PETINIMID 250 mg, capsule molle contient des parabènes (p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique, p-hydroxybenzoate de propyle sodique).

Ces conservateurs peuvent être à l'origine de réactions allergiques (parfois retardées)

3. COMMENT PRENDRE PETINIMID 250 mg, capsule molle ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de :

Adulte et patients âgés (>65 ans) et enfants de plus de 6 ans

Le traitement commence avec de faibles doses – 500 mg (2 capsules) par jour puis une augmentation de 250 mg tous les 5 à 7 jours jusqu'au contrôle, habituellement la dose journalière est de 1000 à 1500 mg par jour. Occasionnellement elle peut atteindre 2000 mg (8 capsules) par jour, prises en plusieurs fois si nécessaire.

La modification des doses est uniquement effectuée après consultation de votre médecin.

Utilisation chez les enfants

Cette forme pharmaceutique n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route). La forme en solution buvable est préférable pour cette population ou pour les personnes ayant des difficultés à avaler.

Pour les **patients avec une perturbation sévère de la fonction des reins ou du foie**, le médecin vous prescrira un dosage plus faible.

Prenez note que :

Ethosuximide est dialysable. Les patients sous hémodialyse devront donc avoir une dose supplémentaire après chaque dialyse ou avoir une répartition différente des doses dans la journée. Au cours d'une dialyse de 4 heures, entre 39 et 52% de la dose sont éliminés.

Mode d'administration

Prendre par voie orale (par la bouche).

Habituellement, la dose journalière prescrite par votre médecin est prise en deux ou trois fois.

Avaler les capsules sans les croquer avec suffisamment de liquide pendant les repas.

Durée du traitement

Le traitement de l'épilepsie est généralement donné pendant une longue période, habituellement plusieurs années. Votre médecin décidera de tous les changements de dose nécessaires, de la durée du traitement et du moment et de la méthode d'arrêt du traitement.

Comme avec tous les médicaments antiépileptiques, il est important de prendre PETINIMID régulièrement. Ne jamais arrêter le traitement brutalement.

Si vous avez pris plus de PETINIMID 250 mg, capsule molle que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Le surdosage de PETINIMID provoque une augmentation de la fatigue, léthargie, changement d'humeur ou agitation, parfois aussi de l'irritabilité. Avec en plus, nausée, vomissement et diminution des fonctions cérébrales (pouvant parfois aller jusqu'au coma et une respiration difficile voire une paralysie respiratoire) peuvent apparaître. Une assistance médicale immédiate est nécessaire.

Si vous oubliez de prendre PETINIMID 250 mg, capsule molle :

Si vous vous en apercevez peu de temps après l'heure prévue de la prise, prenez la dose habituelle.

Si vous vous en apercevez peu de temps avant la prise suivante, ne doublez pas la dose. Ensuite continuer comme précédemment.

Si vous arrêtez de prendre PETINIMID 250 mg, capsule molle :

N'arrêtez pas de prendre PETINIMID sans avoir consulté votre médecin avant, même si vous n'avez plus de crises. L'arrêt (ou la diminution importante des doses) peut provoquer une réapparition des crises.

Tout changement du dosage, augmentation ou arrêt d'un autre médicament et particulièrement l'arrêt du traitement doivent être fait progressivement sur plusieurs semaines et toujours sous surveillance médicale.

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

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.

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez une perturbation grave de votre état général avec de la fièvre, une éruption cutanée, gonflement des muqueuses, des cloques dans la bouche et ou au niveau génital.

Effets indésirables

Peu fréquent (chez 1 à 100 patients traités)

- Somnolence, mal de tête, vertige, hyperactivité, euphorie, irritabilité, perturbation des mouvements ou de la démarche et envie de dormir ou trouble du sommeil
- Aux dosages élevés, diminution de l'appétit et perte de poids
- Aux dosages journaliers élevés ou chez les patients se plaignant de l'estomac comme des douleurs à l'estomac ou du ventre, nausée, vomissement, hoquet, spasme et diarrhée ; gonflement de la langue et du palais. Ces effets sont généralement transitoires, rarement graves et ne nécessitent normalement pas l'arrêt du traitement.

Très rare (chez 1 à 10 000 patients traités)

- Augmentation du désir sexuel, psychose paranoïaque et augmentation de la dépression avec une possible tendance suicidaire
- Sclérodémie (épaississement de la peau), hirsutisme (augmentation des poils et des cheveux).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Modifications sanguines qui peuvent être graves dans certains cas. Ces modifications de la formule sanguine peuvent être associées aux symptômes suivants : élévation de la température, symptôme grippal, modification au niveau de la peau ou des muqueuses
- Réactions allergiques, urticaire et autres réactions cutanées dont démangeaison, éruptions cutanées, lupus érythémateux disséminé
- Irritation, agitation, anxiété, agressivité, difficulté à se concentrer ou autres modifications psychologiques (particulièrement chez les patients avec antécédents de situations équivalentes)
- Symptômes parkinsoniens et hypersensibilité à la lumière
- Myopie
- Modifications des paramètres hépatiques, porphyrie (maladie métabolique rare qui peut provoquer des atteintes hépatiques dans les cas graves)
- Modifications des paramètres rénaux

- Saignement vaginal
- Modifications des paramètres biologiques (formule sanguine, foie et rein)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr

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

5. COMMENT CONSERVER PETINIMID 250 mg, capsule molle ?

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

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 après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient PETINIMID 250 mg, capsule molle

- La substance active est :
éthosuximide 250 mg

Pour une capsule molle

- Les autres composants sont : p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique, p-hydroxybenzoate de propyle sodique, polyéthylène glycol 400, gélatine, glycérol, éthylvanilline, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune

Qu'est-ce que PETINIMID 250 mg, capsule molle et contenu de l'emballage extérieur

Capsule molle de couleur ivoire.

Boîte de 100 capsules dans des bilsters en PVC/PVDC/aluminium

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

INRESA SAS
1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM

Exploitant de l'autorisation temporaire d'utilisation

INRESA SAS
1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM

Fabricant

G.L. PHARMA GmbH
SCHLOSSPLATZ 1
8502 LANNACH
AUTRICHE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA} >

Autres

<Sans objet.>

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 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)

<p style="background-color: yellow; text-align: center; 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"/> 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="background-color: yellow; text-align: center; margin-top: 5px;">Antécédents du patient</p>	<p style="background-color: yellow; text-align: center; 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="background-color: yellow; text-align: center; margin-top: 5px;">Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</p> <p>par le nouveau-né directement</p> <p>par la mère pendant l'allaitement</p> <p>par la mère durant la grossesse lors du <input style="width: 20%;" type="text"/> trimestre(s)</p> <p><small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small></p> <p>par le père</p>	<p style="background-color: yellow; text-align: center; 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							
2							
3							
5							
6							

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

<p style="background-color: yellow; text-align: center; margin-bottom: 5px;">Événement indésirable</p> <p>Date de survenue</p> <p><small>Jour mois année</small></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="background-color: yellow; text-align: center; margin-bottom: 5px;">Évolution</p> <p>Guérison</p> <p>sans séquelle</p> <p>avec séquelles, lesquelles</p> <p>en cours</p> <p>Sujet non encore rétabli</p> <p style="background-color: yellow; text-align: center; margin-top: 5px;">Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...)</p> <p>NON OUI</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 BESANCON 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 Moncoussu 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@lrp.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 pharmacovigilance@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

ANNEXES D : Fiches de suivi médical

- Fiche de demande d'accès au traitement
- Fiches de suivi de traitement
- Fiche d'arrêt de traitement
- Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse

**ATU de cohorte
PETINIMID 250 mg capsule molle
(éthosuximide)**

FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT	Page 1/2
---	----------

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 Patient : _ _ _ _ _ (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)	
Date de naissance : _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)	
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Poids : _____ kg
Chez les femmes susceptibles de procréer, mise en place d'une contraception efficace : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
INDICATION	
Epilepsie-Absence	<input type="checkbox"/> oui
Fréquence des crises au cours du dernier mois	_ _
Autre type de crises	<input type="checkbox"/> oui* <input type="checkbox"/> non
*préciser.....	
ANTECEDENTS	
• Altération de la fonction rénale	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
• Altération de la fonction hépatique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
• Antécédents de troubles psychiatriques	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
• Porphyrie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
• Grossesse/allaitement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
CONTRE-INDICATION :	
Allergie au principe actif ou à l'un des composants	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Association avec le millepertuis	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
BILAN AVANT MISE SOUS TRAITEMENT Datant de moins d'un mois	
Date du bilan : _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AA)	
Résultats :	
NFS, plaquettes, coagulation	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser : _____
Clairance de la créatinine	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser : _____
Bilan hépatique TGO, TGP, γ GT	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser : _____

FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Page 2/2

Initiales Patient : nom [][][] prénom [][]

IL S'AGIT D'UNE INITIATION DE TRAITEMENT PAR PETINIMIDPatient traité par éthosuximide solution buvable : oui non

Si oui, préciser la dose totale journalière : _____ mg/jour

Date de début du traitement [][][] [][][] [][][] (JJ/MM/AA)

Posologie initiale envisagée

Dose totale journalière : _____ mg/jour

Nombre de prise par jour : _____

Posologie d'entretien envisagée

Dose totale journalière : _____ mg/jour

Nombre de prise par jour : _____

LE PATIENT EST DEJA TRAITÉ PAR PETINIMID

Date de début de traitement [][][] [][][] [][][] (JJ/MM/AA)

n° de l'ATU nominative : _____

Dose totale journalière : _____ mg/jour

Nombre de prise par jour : _____

**TRAITEMENTS ANTIEPILEPTIQUES ASSOCIÉS
ET AUTRES TRAITEMENTS EN COURS**

Produit (DCI)	Posologie	Date de début de traitement

Interactions connues et à surveiller : phénitoïne, carbamazépine, valproate, barbiturique

Médecin prescripteur

Nom, Prénom :

Spécialité :

Hôpital :

Service :

Tél :

Fax :

Mail :

Date et signature

Pharmacien

Nom, Prénom :

Hôpital :

Tél :

Fax :

Mail :

Date et signature

Encadré réservé au laboratoire INRESA

Demande acceptée le : [][][] [][][] [][][]

Demande refusée le : [][][] [][][] [][][]

Motif du refus : _____

Si acceptée :

n° de l'ATU du patient : _____

Signature du pharmacien responsable (intérimaire)

**ATU de cohorte
PETINIMID 250 mg capsule molle
(éthosuximide)**

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT A 1 MOIS PUIS TOUS LES 6 MOIS	Page 1/2
Date : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Initiales Patient : nom <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> prénom <input type="text"/> <input type="text"/> (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)	
N° de l'ATU du patient : _____	

RENSEIGNEMENT SUR LE TRAITEMENT	
Date de début de traitement	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (JJ/MM/AA)
<ul style="list-style-type: none"> • Modification de la posologie depuis la dernière visite : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui pourquoi ?	
<ul style="list-style-type: none"> • Posologie actuelle (<i>après modification le cas échéant</i>) : <i>Dose totale journalière et fréquence de prises</i> 	<input style="width: 100%;" type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, préciser la raison et la date :	
Le patient a-t-il arrêté définitivement le traitement ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <i>Si oui, veuillez également remplir la "Fiche d'arrêt de traitement" en annexe</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Y a-t-il eu un effet indésirable depuis la dernière visite ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, lequel ?	
(veuillez remplir la "Fiche de déclaration des effets indésirables" en annexe)	

CLINIQUE
Fréquence des crises par mois : _____

BILAN EN CAS DE PATHOLOGIE HEPATIQUE OU RENALE, LES EXAMENS SONT A EFFECTUER TOUS LES MOIS PENDANT LA PREMIERE ANNEE DE TRAITEMENT
Date du bilan : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (JJ/MM/AA)

Résultats :
NFS, plaquettes, coagulation <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser : _____
Clairance de la créatinine <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser : _____
Bilan hépatique TGO, TGP, γ GT <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser : _____

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT A 1 MOIS PUIS TOUS LES 6 MOIS	Page 2/2
Initiales Patient : nom _ _ _ _ prénom _ _ _ _	

TRAITEMENTS ASSOCIES	
Produits (DCI)	Posologie
Interactions connues et à surveiller : phénitoïne, carbamazépine, valproate, barbiturique	

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

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

**ATU de cohorte
PETINIMID 250 mg capsule molle
(éthosuximide)**

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

MEDECIN	PATIENT
Nom, Prénom :	Initiales du patient : nom _ _ _ _ prénom _ _
Spécialité :	Date de naissance : _ _ _ _ _ _
Hôpital :	Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Poids : _____ kg
Service :	n° de l'ATU du patient : _____
Tél :	
Fax :	
Mail :	

CLINIQUE
Date de début du traitement : _ _ _ _ _ _
Date de la dernière prise : _ _ _ _ _ _
Posologie avant l'arrêt : Dose totale journalière : _____ mg/jour Nombre de prise par jour : _____
Motif de l'arrêt :
<input type="checkbox"/> Effet thérapeutique non satisfaisant
<input type="checkbox"/> Progression de la maladie
<input type="checkbox"/> Souhait du patient d'arrêter le traitement
<input type="checkbox"/> Patient perdu de vue, date de la dernière visite _ _ _ _ _ _
<input type="checkbox"/> Effet indésirable lié à PETINIMID, compléter la "Fiche de déclaration d'effet indésirable" en annexe
<input type="checkbox"/> Décès :
Préciser la date : _ _ _ _ _ _
Décès suspecté être lié au traitement par PETINIMID <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Si oui, compléter la "Fiche de déclaration d'effet indésirable" en annexe
<input type="checkbox"/> Grossesse
Si la patiente a débuté une grossesse, compléter la "Fiche de signalement de grossesse" en annexe et la faxer à la cellule ATU PETINIMID.
<input type="checkbox"/> Autre raison, préciser :
Merci de transmettre cette fiche à :
INRESA
par fax au 03 89 70 78 65 ou mail à info@inresa.fr

**ATU de cohorte
PETINIMID 250 mg, capsule molle**

DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE ET/OU DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE	Date : _ _ _ _ _ _ Page 1/3
--	--------------------------------------

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

n° de l'ATU du patient : |_|_|_|_|

NOTIFICATEUR

Nom, Prénom :
 Spécialité :
 Hôpital :
 Adresse :
 Service :
 Tél / Fax :
 Mail :

PATIENT

Initiales du patient : nom |_|_|_|_| prénom |_|_|_| Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_|
 Sexe : M F Poids : _____ kg

SIGNALEMENT D'UNE GROSSESSE

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

Antécédents médicaux pertinents :

MESURES PRISES		Page 3/3
<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 : _____ mg/jour	<input type="checkbox"/> Interruption du traitement suspecté	
<input type="checkbox"/> Traitement correcteur (tableau 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 : _____ mg/jour	Disparition de l'effet indésirable	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Arrêt du _____	au _____	
Reprise du traitement : modification de la posologie :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Si oui, préciser :		
Reprise le _____	Réapparition de l'effet indésirable	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
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 : _____		
CONCLUSION : RELATION ENTRE L'EFFET INDESIRABLE ET PETINIMID		
L'effet indésirable semble lié à PETINIMID : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
Si non, autre cause possible :		
<input type="checkbox"/> autre traitement suspecté, préciser : _____		
<input type="checkbox"/> pathologie traitée		
<input type="checkbox"/> autre cause non connue, préciser : _____		
<input type="checkbox"/> cause non connue		
NOTIFICATEUR		
Date : _____		
Signature et cachet		
Merci de transmettre cette fiche à : INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou mail à info@inresa.fr		