

---

# Protocole d'utilisation thérapeutique et suivi des patients (PUT-RD)

Accès compassionnel – Arimoclomol

## La demande

Spécialité	Arimoclomol
DCI	Arimoclomol citrate
Critères d'octroi	<i>Maladie de Niemann Pick de type C</i> <i>Joindre la fiche de PUT</i>
Périodicité des rapports de synthèse	<i>1 an</i>

## Renseignements administratifs

Contact laboratoire titulaire ou CRO Clinigen cellule AAC ARIMOCLOMOL Tel : +33 (0) 1 5732 3223 Fax : +33 (0) 1 5732 3935 Email : France@clinigengroup.com Zevra Denmark A/S (précédemment nommé KemPharm Denmark A/S) Tel : +1 999 958 1253 info@zevra.com

Contact à l'ANSM [aac@ansm.sante.fr](mailto:aac@ansm.sante.fr)

CRPV en charge du suivi du médicament en AAC, le cas échéant *À compléter par l'ANSM*

Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire [info@zevra.com](mailto:info@zevra.com)  
Tel : +1 999 958 1253

Dernière date de mise à jour : *à compléter par l'ANSM*

**Retrouvez toutes les informations sur ce médicament en AAC :**

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/referentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>

# Glossaire

AAC :	Autorisation d'Accès Compassionnel
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
E-saturne :	Application de téléservice de demandes d'AAC
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
NIP :	Note d'information prescripteur
PUT-RD :	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données

# Sommaire

<b>Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur</b>	<b>4</b>
<b>Le médicament</b>	<b>6</b>
<b>Calendrier des visites</b>	<b>9</b>
<b>Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients</b>	<b>10</b>
<b>Annexes</b>	<b>11</b>
Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données	11
Annexe 2. Rôle des différents acteurs	40
Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : Arimoclomol	44
Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières	66

# Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur

Vous souhaitez prescrire ou dispenser un médicament disponible au titre d'une autorisation d'accès compassionnel.

Cette autorisation vous engage à



Participer à cette démarche, c'est permettre au patient de bénéficier du traitement dans les meilleures conditions et contribuer au développement des connaissances scientifiques

\* Une autorisation d'accès compassionnel est toujours temporaire, délivrée pour une durée d'un an maximum et renouvelable. Elle peut être retirée ou suspendue si les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

Le dispositif des autorisations d'accès compassionnel (AAC) remplace celui des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives. Pour plus d'informations sur le dispositif d'accès compassionnel, veuillez consulter le site internet de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>).

L'autorisation d'accès compassionnel est une procédure permettant l'utilisation, à titre exceptionnel, d'un médicament dans une indication précise en l'absence de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou avant la délivrance d'une telle AMM pour ce médicament, dès lors que toutes les conditions suivantes sont remplies :

- la maladie est grave, rare ou invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- l'efficacité et la sécurité de ce médicament, pour l'indication considérée, sont présumées favorables au regard des données cliniques disponibles (résultats des essais thérapeutiques) ;

- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.
- le patient ne peut participer à une recherche impliquant la personne humaine
- et, lorsque le médicament fait l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine dans l'indication, le laboratoire s'est engagé à demander une autorisation d'accès précoce (= équivalent des anciennes ATU cohorte) auprès de la HAS et de l'ANSM.

L'AAC est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD), présent document, dont les objectifs sont les suivants :

- Apporter aux prescripteurs et aux patients toute l'information pertinente sur le médicament et son utilisation. À cette fin, vous trouverez dans ce document :
  - une description du médicament ainsi que les conditions d'utilisation et de prescription du médicament,
  - des notes d'information que le prescripteur doit remettre au patient avant toute prescription du médicament (voir [annexe 3](#)) ;
- Organiser la surveillance des patients notamment via le recueil des effets indésirables/situations particulières auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1
- Recueillir également des données relatives à l'utilisation du médicament en vie réelle afin d'évaluer en continu les critères permettant le maintien du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel. Les prescripteurs et les pharmaciens sont tenus de participer au recueil de ces informations et de les transmettre aux laboratoires via les fiches de suivi médical (cf [annexe 1](#)). Ces informations sont analysées par le laboratoire et transmises à l'ANSM sous la forme d'un rapport périodique de synthèse ; un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM en concertation avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) désigné en charge du suivi national le cas échéant, qui est ensuite publié sur son site Internet et transmis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés. Une convention entre le laboratoire et l'établissement peut définir les modalités de dédommagement de l'établissement pour le temps consacré à la collecte de données<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Conformément au II de l'article R. 5121-74-5 du Code de la Santé Publique

# Le médicament

## Spécialité(s) concernée(s)

Arimoclomol 50 mg, gélule

Arimoclomol 75 mg, gélule

Arimoclomol 100 mg, gélule

Arimoclomol 150 mg, gélule

Arimoclomol 200 mg, gélule

## Caractéristiques du médicament

L'arimoclomol est une petite molécule disponible par voie orale qui agit comme soutien de la fonction de stress cellulaire et augmente l'expression des gènes lysosomaux, ce qui induit une amélioration de la fonction lysosomale. Le HSR a été établi comme cible thérapeutique possible dans certaines maladies de surcharge lysosomales.

Des essais cliniques ont été ou sont actuellement menés chez des sujets sains et chez des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C (NPC), de la maladie de Gaucher.

Un programme d'accès précoce pour les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C est en cours aux Etats-Unis.

## Critères d'octroi

L'arimoclomol est indiqué dans le traitement de la maladie de Niemann-Pick de type C (NPC) en cas de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication au miglustat.

## Posologie

Le citrate d'arimoclomol est administré trois fois par jour, avec ou sans nourriture. La dose est calculée à partir de la masse corporelle comme indiqué dans le tableau 1 :

Tableau 1

Masse corporelle du patient	Dose arimoclomol citrate
8 – 15 kg	50 mg 3x/j (soit 150 mg/j)
>15 – 22 kg	75 mg 3x/j (soit 225 mg/j)
>22 – 38 kg	100 mg 3x/j (soit 300 mg/j)
> 38 – 55 kg	150 mg 3x/j (soit 450 mg/j)
> 55 kg	200 mg 3x/j (soit 600 mg/j)

En cas d'oubli d'une dose d'arimoclomol, prendre la dose prescrite à l'heure prévue ; ne pas doubler la dose suivante.

#### Populations particulières :

##### Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité du citrate d'arimoclomol n'ont pas été établies chez les patients âgés. Par conséquent, la sélection de la dose pour un patient âgé doit être faite avec prudence.

##### Insuffisance rénale

Le citrate d'arimoclomol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 50 mL/min (voir les rubriques « *contre-indications* » ; « *mises en garde spéciales* » et « *précautions d'emploi et données précliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques* »).

Aucun ajustement de la dose de citrate d'arimoclomol n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale avec un DFGe  $\geq$  50 mL/min.

##### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (légère ou modérée).

La sécurité et l'efficacité de l'arimoclomol n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Par mesure de précaution, l'arimoclomol n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir la rubrique « *données précliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques* »).

##### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du citrate d'arimoclomol ont été établies chez les enfants et adolescents âgés de 2 ans à 18 ans. La dose de citrate d'arimoclomol est basée sur la masse corporelle, conformément au tableau 1.

La sécurité et l'efficacité du citrate d'arimoclomol chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### Mode d'administration :

Voie orale.

Le citrate d'arimoclomol est à prendre pendant ou en dehors des repas.

Les capsules de citrate d'arimoclomol peuvent être avalées entières.

Afin de faciliter l'administration et le dosage chez les patients ayant des difficultés à avaler, les capsules peuvent être ouvertes avec précaution et leur contenu ajouté à une cuillère à soupe de

boisson ou d'aliments mous appropriés (par exemple de l'eau, du jus de pomme, de la compote de pomme, du flan ou du yaourt) et consommés immédiatement.

Tout le contenu de la capsule ne se dissout pas. La suspension obtenue est trouble en raison des ingrédients inactifs.

Une fois mélangé, le citrate d'arimoclomol ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure.

Le contenu de la capsule peut également être administré via une sonde d'alimentation.

## **Conditions de prescription et de délivrance**

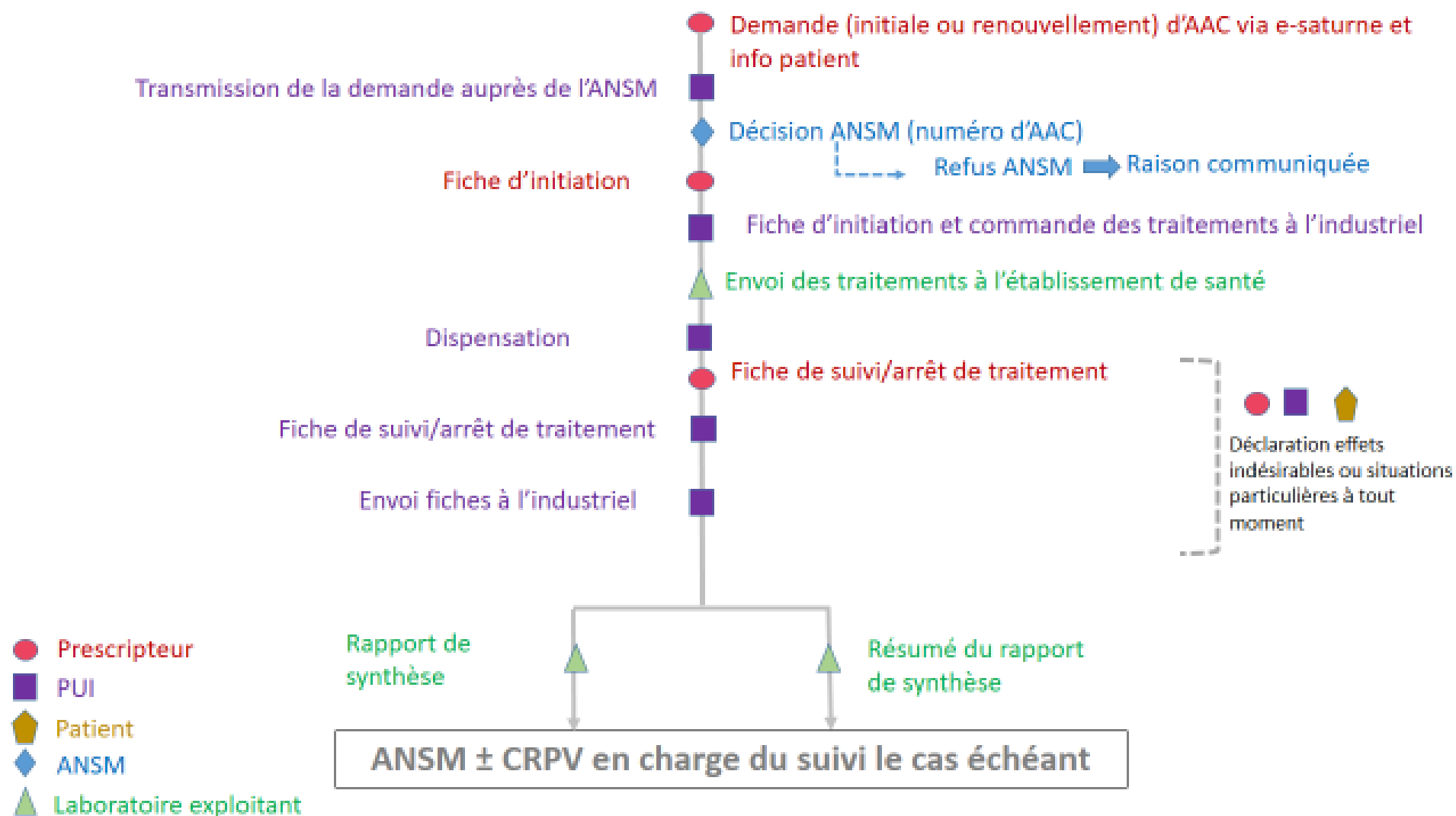
Dans le cadre de l'AAC, le citrate d'arimoclomol est soumis à prescription hospitalière. Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.



# Calendrier des visites

	Demande d'autorisation auprès de l'ANSM e-Saturne	Première administration (Fiche d'initiation)	Suivi du traitement à 1 mois, 3 mois puis trimestriel et/ou arrêt (Fiches de suivi)
Remise de la note d'information destinée au patient par le médecin prescripteur	X		
<b>Collecte de données sur les caractéristiques des patients</b>			
Déclaration de conformité aux critères d'octroi du référentiel AAC	X		
Bilan biologique, hématologique et rénal	X	X	X
Antécédents de traitement et histoire de la maladie	X	X	
Test de grossesse urinaire (le cas échéant)	X	X	
<b>Collecte de données sur les conditions d'utilisation</b>			
Posologie et traitements associés	X	X	X
Interruption de traitement			X
<b>Collecte de données d'efficacité</b>			
Critères d'efficacité : Evolution de la maladie		X	X
<b>Collecte de données de tolérance/situations particulières</b>			
Suivi des effets indésirables/situation particulières		X	X

# Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients



# Annexes

## Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données

- [Fiche d'initiation de traitement](#)
- [Fiches de suivi de traitement](#)
- [Fiche d'arrêt définitif de traitement](#)
- [Fiche de déclaration d'effet indésirable](#)
- [Fiche de signalement de grossesse \(initial\)](#)
- [Fiche de signalement de grossesse \(suivi\)](#)

Le mode de collecte des données concernant le suivi des patients se fera sous format papier. Le médecin en charge du suivi du patient remplira les fiches correspondantes aux visites et paramètres clinique et biologique indiqué dans le calendrier.

Les fiches d'initiation de traitement, de suivi de traitement ainsi que d'arrêt de traitement seront envoyées à la cellule AAC Arimoclomol Clinigen.

Cellule AAC ARIMOCLOMOL CLINIGEN

Tel : +33 (0) 1 5732 3223

Fax : +33 (0) 1 5732 3935

Email : [France@clinigengroup.com](mailto:France@clinigengroup.com)

Les fiches de déclaration d'effets indésirables peuvent être utilisées par le pharmacien pour informer Pharma Blue de tout effet indésirable qui lui serait reporté lors de la dispensation du médicament.

Ces fiches sont à adresser immédiatement à Pharma Blue (laboratoire exploitant).

PHARMABLUE

Email : [pharmacovigilance@pharma-blue.com](mailto:pharmacovigilance@pharma-blue.com)

Tel : +33 (0)1 82 73 24 63

Fax : +33 (0)1 42 89 82 97

# Fiche d'initiation de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre avec l'AAC au laboratoire

Date de la demande : Cliquez ici pour entrer une date.

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte. Prénom (2 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte.

Date de naissance\* : AAC (MM/AAAA) Poids (kg) : || \_ | \_ | \_ | | Taille (cm) : || \_ | \_ | \_ | |

Sexe : M  F

Dans le cas d'impossibilité d'inclure le patient dans un essai clinique en cours dans la situation qui fait l'objet de la demande d'autorisation d'accès compassionnel, précisez les motifs de non-éligibilité à l'essai clinique : \_\_\_\_\_ |

## Maladie

### Diagnostic et état du patient

Date du diagnostic NPC : Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.

Traitement antérieur par miglustat :  Oui  Non

## Bilan avant traitement

Bilan Hématologique :

Réalisé :  Non  Oui, Date Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.

Normal :  Non\*  Oui

\*Préciser : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Bilan Rénal :

Réalisé :  Non  Oui, Date Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.

Normal :  Non\*  Oui

\*Préciser : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Bilan Hépatique :

Réalisé :  Non  Oui, Date Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.

Normal :  Non\*  Oui

\*Préciser : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Test de grossesse urinaire : Positif Négatif Non applicable

## Traitement par Arimoclomol

### Posologie envisagée

Posologie envisagée : \_\_\_\_\_ mg 3x/j soit \_\_ mg/j

### Traitements concomitants et/ou soins de support

Autres traitements de la pathologie associés (à détailler) : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## Engagement du prescripteur

### Critères d'octroi

Patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C en cas de réponse insuffisante d'intolérance ou de contre-indication au miglustat.

### Contre-indication(s) :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la note d'information au prescripteur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Insuffisance hépatique sévère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Insuffisance rénale	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Grossesse et allaitement	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

**Rappel : le prescripteur doit attester via e-saturne que la demande d'AAC est conforme aux critères d'octroi d'une AAC pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande.**

(<https://ansm.sante.fr/documents/referance/referentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>).

Si non conforme, justification de la demande : .....

J'ai remis les documents d'information au patient (disponible en [annexe 3](#)) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles :  Oui  Non

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : _____	Nom/Prénom : _____
Spécialité : _____	N° RPPS : _____
N° RPPS : _____	
Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé	Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé
Numéro FINESS : _____	Numéro FINESS : _____
Tel : Numéro de téléphone.	Tel : Numéro de téléphone.
E-mail: xxx@domaine.com	E-mail: xxx@domaine.com
Date : __/__/____	Date : __/__/____
Cachet et signature du médecin :	Cachet et signature du pharmacien :

Les données personnelles recueillies seront traitées par Zevra Denmark A/S en qualité de responsable de traitement et Pharma Blue et Clinigen en tant que processeur de données et incluant leurs propres sous-traitants respectifs au sens de la réglementation (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE « RGPD » pour permettre la délivrance de Arimoclomol gélule et le suivi des patients dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel AAC. Ceci conformément à la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement Général sur la Protection des Données personnelles du 27 avril 2016 et la loi Informatique et Libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Ces données personnelles sont destinées au personnel habilité de Zevra Denmark A/S et Pharma Blue et pourront être communiquées avec nos filiales, partenaires de collaborations, aux autorités et aux professionnels de santé si nécessaire.

Vous avez le droit de demander l'accès, la rectification ou la suppression de vos données personnelles, ainsi qu'un droit d'opposition ou de restriction du traitement de vos données personnelles dans la limite des obligations légales applicables à de Zevra Denmark A/S, Pharma Blue et Clinigen dans le cadre de la gestion de l'AAC Arimoclomol gélule. Si le traitement de vos données personnelles est basé sur votre consentement, vous avez le droit de révoquer ce consentement à tout moment. La révocation de votre consentement n'affectera pas la légitimité du traitement effectué avant votre révocation de consentement. / Nous traitons vos données personnelles sur la base de l'intérêt légitime. Pour exercer ces droits vous pouvez envoyer un courriel à [France@clinigengroup.com](mailto:France@clinigengroup.com) durant le déroulement de l'AAC. Vous avez également le droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).



# Fiche de suivi de traitement

(Visites après la première administration)

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de la visite :

Visite de suivi n°

● Suivi de traitement à 1 et 3 mois puis trimestriel :  M1  M3  M\_\_ ) |

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) :  | Prénom (2 premières lettres) :

N° d'AAC de l'ANSM :

## Conditions d'utilisation

Date de la première administration :

## Posologie et durée prescrite

| À ne compléter que si différent de la fiche de demande de traitement.

Y a-t'il eu des modifications depuis l'initiation du traitement ?  Non  Oui

| Si oui, préciser.

## Autres traitements de la pathologie associés :

| À ne compléter que si différent de la fiche de demande de traitement.

Y a-t'il eu des modifications depuis l'initiation du traitement ?  Non  Oui

| Si oui, préciser.

## Interruption/arrêt temporaire de traitement

Oui  Non

| Si oui, préciser les raisons :



---

**Poursuite du traitement**  Non\*  Oui

\*Si non (compléter la « fiche d'arrêt de traitement »)

## Évaluation de l'effet du traitement par Arimoclomol

### Evolution de la maladie :

---

### Bilan

Bilan Hématologique :

Réalisé :  Non  Oui, Date Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.

Normal :  Non\*  Oui

\*Préciser : \_\_\_\_\_

---

Bilan Rénal :

Réalisé :  Non  Oui, Date Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.

Normal :  Non\*  Oui

\*Préciser : \_\_\_\_\_

---

Bilan Hépatique :

Réalisé :  Non  Oui, Date Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.

Normal :  Non\*  Oui

\*Préciser : \_\_\_\_\_

---

### Effet(s) indésirable(s)/Situation(s) particulière(s)

Y a-t'il eu apparition d'effet(s) indésirable(s) ou une situation particulière à déclarer depuis la dernière visite ?  Oui  Non

**Si oui**, procéder à leur déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Apparition d'une contre-indication au traitement prescrit  Oui

Non

Si oui, préciser et compléter la fiche d'arrêt définitif.

<b>Médecin prescripteur</b>	<b>Pharmacien</b>
Nom/Prénom : _____	Nom/Prénom : _____
Spécialité : _____	N° RPPS : _____
N° RPPS : _____	Hôpital :
Hôpital :	<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé
<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé	N° FINESS : _____
N° FINESS : _____	Tél : Numéro de téléphone.
Tél : Numéro de téléphone.	E-Mail : xxx@domaine.com
E-mail : xxx@domaine.com	Date : __/__/____
Date : __/__/____	Cachet et signature du pharmacien :
Cachet et signature du médecin :	

# Fiche d'arrêt définitif de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de l'arrêt définitif de traitement :

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) :    || Prénom (2 premières lettres) :   ||

N° dernière AAC de l'ANSM :

Date de la première administration :

Posologie à l'arrêt du traitement :

## Raisons de l'arrêt du traitement

Fin de traitement tel que prévu par le schéma thérapeutique (mention à supprimer si durée non définie)

Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement

Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe

Survenue d'une contre-indication

Progression de la maladie

Effet thérapeutique non satisfaisant

Si considéré comme un manque d'efficacité, procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Décès

→ Date du décès :

→ Raison du décès :  Décès lié à un effet indésirable

Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Décès lié à la progression de la maladie

Autre raison :

Souhait du patient d'interrompre le traitement

Date :

Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact :

Ne remplit plus les critères d'octroi, préciser :

Autre, préciser :

<b>Médecin prescripteur</b>	<b>Pharmacien</b>
Nom/Prénom : _____	Nom/Prénom : _____
Spécialité : _____	N° RPPS : _____
N° RPPS : _____	Hôpital : _____
Hôpital :	☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé
☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé	N° FINESS : _____
N° FINESS : _____	Tél : Numéro de téléphone.
Tél : Numéro de téléphone.	E-Mail : <a href="mailto:xxx@domaine.com">xxx@domaine.com</a>
E-Mail : <a href="mailto:xxx@domaine.com">xxx@domaine.com</a>	Date : __/__/____
Date : __/__/____	Cachet et signature du pharmacien :
Cachet et signature du médecin :	

# Fiche de déclaration des effets indésirables

## Type of report

Initial  Follow-up    If follow-up, report number: \_\_\_\_\_

## 1 – Patient information

Patient ID: \_\_\_\_\_

Gender:       Male       Female

Month and Year of Birth      OR age at time of event: \_\_\_\_\_ Years

	MMM	YYYY									

Height: \_\_\_\_\_ cm      Weight: \_\_\_\_\_ Kg

The patient did not previously participate in a clinical study with Arimoclomol

The patient has previously participated in a clinical study with Arimoclomol  
Study number: \_\_\_\_\_

Subject number in the clinical study: \_\_\_\_\_

## 2 – Adverse event

**Non-serious**

**Serious** – tick all seriousness criteria that apply:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Death  | <input type="checkbox"/> Resulted in persistent or significant disability/incapacity |
| <input type="checkbox"/> Life-threatening   | <input type="checkbox"/> Congenital anomaly/birth defect                             |
| <input type="checkbox"/> Hospitalisation (unplanned overnight admission due to an AE) | <input type="checkbox"/> Important medical event                                     |
| <input type="checkbox"/> Hospitalisation (or prolonged)                               |  |

If hospitalised	Date of admission	Date of discharge	Please provide discharge summary, if available										
	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 30%;"></td> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 30%;"></td> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 30%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MMM</td> <td style="text-align: center;">YYYY</td> </tr> </table>					DD	MMM	YYYY	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 30%;"></td> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 30%;"></td> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 30%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MMM</td> <td style="text-align: center;">YYYY</td> </tr> </table>				DD
DD	MMM	YYYY											
DD	MMM	YYYY											
If outcome is death	Cause of death	Date of death	Please provide death certificate, if available										
		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 30%;"></td> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 30%;"></td> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 30%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DD</td> <td style="text-align: center;">MMM</td> <td style="text-align: center;">YYYY</td> </tr> </table>					DD	MMM	YYYY				
DD	MMM	YYYY											

2 – Adverse event continued	
If outcome is death, was autopsy performed?	<input type="checkbox"/> Yes, if yes please provide autopsy report <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown

3 – Adverse event description (if multiple diagnoses are reported, please complete in order of importance)			
	1	2	3
<b>Country of occurrence</b>			
<b>Diagnosis*</b>			
<b>Date and time of first sign/symptom</b>			
<b>Intensity</b>	<input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe
	1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe or medically significant; 4 = life threatening; 5 = death		
<b>Outcome</b>	<input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Not recovered/not resolved <input type="checkbox"/> Recovered/resolved <input type="checkbox"/> Recovering/resolving <input type="checkbox"/> Unknown (lost to follow-up) <input type="checkbox"/> Recovered/resolved with sequelae, specify: <input type="checkbox"/> Unknown _____	<input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Not recovered/not resolved <input type="checkbox"/> Recovered/resolved <input type="checkbox"/> Recovering/resolving <input type="checkbox"/> Unknown (lost to follow-up) <input type="checkbox"/> Recovered/resolved with sequelae, specify: <input type="checkbox"/> Unknown _____	<input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Not recovered/not resolved <input type="checkbox"/> Recovered/resolved <input type="checkbox"/> Recovering/resolving <input type="checkbox"/> Unknown (lost to follow-up) <input type="checkbox"/> Recovered/resolved with sequelae, specify: <input type="checkbox"/> Unknown _____
<b>Date and time of final outcome</b>	 <input type="checkbox"/> Continuing (if not ended)	 <input type="checkbox"/> Continuing (if not ended)	 <input type="checkbox"/> Continuing (if not ended)
<b>Relationship to Arimoclomol</b>	<input type="checkbox"/> Related <input type="checkbox"/> Not related	<input type="checkbox"/> Related <input type="checkbox"/> Not related	<input type="checkbox"/> Related <input type="checkbox"/> Not related
*If no diagnosis is available, provide main signs and symptoms Provide detailed description of the AE(s), comments and additional details of the AE(s) in section 9			

4 – Suspected drug information											
Drug name	Dose and unit	Frequency	Route	Start date	Date of last drug administration prior to event						
Arimoclomol				<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY	<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY
DD	MMM	YYYY									
DD	MMM	YYYY									
				<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY	<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY
DD	MMM	YYYY									
DD	MMM	YYYY									
				<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY	<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY
DD	MMM	YYYY									
DD	MMM	YYYY									
Was the drug discontinued due to the AE? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable											
Was the drug interrupted due to the AE?		Date of interruption:		Was the drug restarted?							
<input type="checkbox"/> Yes, if yes provide date: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable		<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>		DD	MMM	YYYY	<input type="checkbox"/> Yes, if yes provide date: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable				
DD	MMM	YYYY									
Was the dose of drug reduced due to the AE?		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable		New dose of drug: _____							
				Date new dose started:							
				<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>		DD	MMM	YYYY			
DD	MMM	YYYY									
Did the event abate after dose reduction/interruption/discontinuation?			Did the event reappear after re-administration?								
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable			<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable								

5 – Treatment for the adverse event (other than changes to drug)											
Was medical treatment given for the adverse event? <input type="checkbox"/> Yes, if yes specify details below <input type="checkbox"/> No											
Medication (generic or trade name)	Total daily dose and unit	Route	Start date	Stop date	Indication						
			<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY	<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY	
DD	MMM	YYYY									
DD	MMM	YYYY									
			<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY	<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY	
DD	MMM	YYYY									
DD	MMM	YYYY									
			<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY	<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY	
DD	MMM	YYYY									
DD	MMM	YYYY									
			<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY	<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>	DD	MMM	YYYY	
DD	MMM	YYYY									
DD	MMM	YYYY									

**5 – Treatment for the adverse event (other than changes to drug) continued**

Other relevant details on medical treatment given: \_\_\_\_\_

Please specify below any other special measures (other than medical treatment), e.g. hospitalisation, surgery, ECG monitoring etc., taken for the adverse event:

If more space is required, continue in section 10, comments and additional details of the adverse event

**6 – Relevant concomitant medication (other than medication given to treat the adverse event)**

Yes  No

Concomitant medication (generic or trade name)	Total daily dose and unit	Route	Start date	Stop date	Indication												
			<table border="0"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<table border="0"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	
DD	MMM	YYYY															
DD	MMM	YYYY															
			<table border="0"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<table border="0"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	
DD	MMM	YYYY															
DD	MMM	YYYY															
			<table border="0"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<table border="0"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	
DD	MMM	YYYY															
DD	MMM	YYYY															
			<table border="0"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<table border="0"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	
DD	MMM	YYYY															
DD	MMM	YYYY															

If more space is required, continue in section 9, comments and additional details of the adverse event



7 – Relevant examinations, laboratory tests etc																						
Any relevant examinations, laboratory test, vital signs measurements, etc.?			<input type="checkbox"/> Yes, if yes specify below <input type="checkbox"/> No																			
Date performed	Test	Result	Unit	Reference range																		
<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> </table>				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY				
DD	MMM	YYYY																				
DD	MMM	YYYY																				
DD	MMM	YYYY																				
Other details on relevant tests:																						
If more space is required, continue in section 10, comments and additional details of the adverse event																						

8 –Medical history relevant to the adverse event																																							
Any relevant medical history, including pre-existing conditions, social, family and drug history?			<input type="checkbox"/> Yes, if yes specify below <input type="checkbox"/> No																																				
Diagnosis	Onset date	Stop date	Ongoing																																				
	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> </table>				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> </table>				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> </table>				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> </table>				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> </table>				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td></tr> </table>				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY				DD	MMM	YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
DD	MMM	YYYY																																					
Other relevant details on medical history:																																							

**9 – Comments and additional details of the adverse event**

Include details of signs/symptoms, tests and investigations and event progression.

**10 – Additional documents and signature**

Additional documentation attached?  Yes  No

If yes, number of pages: \_\_\_\_\_

Contents of additional page(s): \_\_\_\_\_

**Person completing the form**

Date: \_\_\_\_\_  
DD      MMM      YYYY

Signature: \_\_\_\_\_

Name in capital letters: \_\_\_\_\_

Telephone number: \_\_\_\_\_

Email: \_\_\_\_\_

**Treating physician (HCP)**

Date: \_\_\_\_\_  
DD      MMM      YYYY

Signature: \_\_\_\_\_

Name in capital letters: \_\_\_\_\_

**Send this form to: PHARMABLUE**  
**Email:** pharmacovigilance@pharma-blue.com  
**Tel :** +33 (0)1 82 73 24 63  
**Fax:** +33 (0)1 42 89 82 97

# Fiche de déclaration de grossesse – Initiale

**Initial pregnancy report for Patient ID:** \_\_\_\_\_

## 1 – Physician information

Physician name: \_\_\_\_\_ Country: \_\_\_\_\_

Date the physician became aware of the pregnancy: \_\_\_\_\_

DD	MMM	YYYY
----	-----	------

## 2 – Maternal demography

Year of birth: \_\_\_\_\_ or age: \_\_\_\_\_ years

YYYY

Height: \_\_\_\_\_ cm      Weight: \_\_\_\_\_ kg

## 3 – Maternal risk factors

RH (Rhesus) negative	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	HIV	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Diabetes	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Hepatitis A, B, C or D	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Heart disease	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Thyroid disease	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Hypertension	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Seizure disease	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Psychomotor retardation	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Psychiatric illness	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Chemotherapy	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Smoking	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Congenital/inheritable diseases	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Substance abuse	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Anomalies/malformations	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Alcohol abuse	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Obesity	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Teratogenic medication	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No

Other: \_\_\_\_\_

If yes to any of the above, specify: \_\_\_\_\_

Occupation: \_\_\_\_\_

4 – Relevant medical history			
Any relevant medical history?		<input type="checkbox"/> Yes, if yes specify below <input type="checkbox"/> No	
Diagnosis	Onset date	Stop date	Ongoing
	_____                           DD       MMM       YYYY	_____                           DD       MMM       YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	_____                           DD       MMM       YYYY	_____                           DD       MMM       YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	_____                           DD       MMM       YYYY	_____                           DD       MMM       YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	_____                           DD       MMM       YYYY	_____                           DD       MMM       YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

If more space is required, please continue in the pregnancy description and continuation in section 13.

### 5 – Obstetric history

Regular menstrual cycles?                     Yes    No   If no, specify: \_\_\_\_\_

Has the subject been pregnant before?    Yes    No   If no, proceed to ‘Paternal information’

If yes, number of previous pregnancies: \_\_\_\_\_

Outcome of previous pregnancies: \_\_\_\_\_

Live birth?                                         Yes    No   If yes, how many: \_\_\_\_\_

If yes, complete the section ‘Live birth’

Foetal death?                                    Yes    No   If yes, how many? \_\_\_\_\_

If yes, complete the section ‘Foetal death’

Termination of pregnancy?                 Yes    No   If yes, how many? \_\_\_\_\_

If yes, complete the section ‘Termination of pregnancy’

Any other previous maternal pregnancy complications? \_\_\_\_\_

**Live birth**

Health status of live born children: \_\_\_\_\_

Any previous births with congenital anomalies?    Yes    No   If yes, how many? \_\_\_\_\_

If yes, specify: \_\_\_\_\_

**Foetal death** (either early or late foetal death, must be ticked off and specified)

Early foetal death ( $\leq 22$  weeks)?  Yes (if considered to be related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction with mother as the subject)  No

If yes, specify:  Ectopic pregnancy  Miscarriage  Other

Specify other: \_\_\_\_\_

Late foetal death, stillbirth ( $> 22$  weeks)?  Yes  No

If yes, specify:  Without foetal defect (if considered to be related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction with the mother as subject)  With foetal defect (if considered to be related to Arimoclomol, report as 2 adverse drug reactions, one on the mother (stillbirth) and one on the foetus (the defect))

Specify: \_\_\_\_\_

**Termination of pregnancy**

Elective/induced abortion?  Yes  No If yes, how many foetuses? \_\_\_\_\_

Specify reason for elective/induced abortion (if considered to be related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction with mother as the subject):  Social circumstances  Foetal defect  Other, specify: \_\_\_\_\_

**6 – Paternal information**

Year of birth: \_\_\_\_\_ or age: \_\_\_\_\_ years Occupation: \_\_\_\_\_  
YYYY

Anomalies/malformations?  Yes  No Psychomotor retardation?  Yes  No  
 If yes, specify: \_\_\_\_\_ If yes, specify: \_\_\_\_\_

Congenital/hereditary diseases??  Yes  No Chemotherapy?  Yes  No  
 If yes, specify: \_\_\_\_\_ If yes, specify: \_\_\_\_\_

Any current and/or past relevant medical history?  Yes, if yes please specify below  No

Diagnosis	Onset date	Stop date	Ongoing
	 DD    MMM    YYYY	 DD    MMM    YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	 DD    MMM    YYYY	 DD    MMM    YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

If more space is required, please continue in the pregnancy description and continuation in section 13.

<b>7 – Family history</b>	
Consanguinity? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown	
If yes, specify degree: _____	
Other relevant medical history? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown	
If yes, specify: _____	

<b>8 – Current pregnancy</b>															
Date of last menstrual period (LMP): <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	Gestational age at the time of reporting: Weeks: _____ Days: _____ Determined by LMP <input type="checkbox"/> Determined by ultrasound <input type="checkbox"/>	Expected delivery date: <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>					DD	MMM	YYYY
DD	MMM	YYYY													
DD	MMM	YYYY													
Number of foetuses: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Other If other, specify: _____															
Any complications in the pregnancy to date?		<input type="checkbox"/> Yes, if yes please specify below <input type="checkbox"/> No													
<b>Diagnosis</b>	<b>Onset date</b>	<b>Stop date</b>	<b>Ongoing</b>												
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
DD	MMM	YYYY													
DD	MMM	YYYY													
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
DD	MMM	YYYY													
DD	MMM	YYYY													
Are any of these considered to be adverse drug reactions (so related to Arimoclomol)?		<input type="checkbox"/> Yes, if yes please complete the adverse drug reaction form <input type="checkbox"/> No													
If more space is required, please continue in the pregnancy description and continuation in section 13.															
<b>Serology</b> - Any infections during the pregnancy with:															
<input type="checkbox"/> Toxoplasmosis <input type="checkbox"/> Rubella <input type="checkbox"/> Cytomegalovirus <input type="checkbox"/> Parvovirus <input type="checkbox"/> Other															
If other, specify: _____															
Has the subject used contraception prior to pregnancy?		<input type="checkbox"/> Yes, if yes please specify below <input type="checkbox"/> No													
<b>Generic or trade name</b>	<b>Start date</b>	<b>Stop date</b>													
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> <td style="width: 40%;"> </td> </tr> <tr> <td>DD</td> <td>MMM</td> <td>YYYY</td> </tr> </table>					DD	MMM	YYYY
DD	MMM	YYYY													
DD	MMM	YYYY													

9 – Current pregnancy, continued		
Did the subject receive fertility therapy?	<input type="checkbox"/> Yes, if yes please specify below <input type="checkbox"/> No	
Generic, trade or procedure name	Start date	Stop date
	_____                           DD       MMM       YYYY	_____                           DD       MMM       YYYY

10 – Relevant concomitant medication					
Concomitant medication (generic or trade name)	Total daily dose and unit	Route	Start date	Stop date	Indication
			_____                           DD       MMM       YYYY	_____                           DD       MMM       YYYY	
			_____                           DD       MMM       YYYY	_____                           DD       MMM       YYYY	
			_____                           DD       MMM       YYYY	_____                           DD       MMM       YYYY	
			_____                           DD       MMM       YYYY	_____                           DD       MMM       YYYY	
			_____                           DD       MMM       YYYY	_____                           DD       MMM       YYYY	

If more space is required, please continue in the pregnancy description and continuation in section 13.

11 – Relevant tests, laboratory data and vital signs (e.g. pregnancy test, foetal investigations)				
Date performed	Test (state if mother or foetus)	Result	Unit	Reference range
_____                           DD       MMM       YYYY				
_____                           DD       MMM       YYYY				
_____                           DD       MMM       YYYY				
_____                           DD       MMM       YYYY				

If more space is required, please continue in the pregnancy description and continuation in section 13.

12 – Information on treatment				
treatment is taken by:				
<input type="checkbox"/> Mother <input type="checkbox"/> Father <input type="checkbox"/> No treatment given				
Start date	Stop date if discontinued	Total daily dose at the time of pregnancy	Unit	Route
_____                DD        MMM        YYYY	_____                DD        MMM        YYYY			
Action taken with treatment due to the pregnancy:				
<input type="checkbox"/> Product withdrawn <input type="checkbox"/> Dose changed <input type="checkbox"/> Dose not changed <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Not applicable				
If the dose was changed, please specify:		Date dose changed	New daily dose	
		_____                DD        MMM        YYYY	_____	

13 – Pregnancy description and continuation of information from previous pages
If abnormal outcome is considered to be related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction.



**14 – Additional documents and signature**Additional documentation attached?  Yes  No

If yes, number of pages: \_\_\_\_\_

Contents of additional page(s): \_\_\_\_\_

If more space is required in any part of this form, please attach additional pages as needed.

Additional pages attached?  Yes  No

If yes, number of pages: \_\_\_\_\_

**Treating physician signature**Date: \_\_\_\_\_  
DD      MMM      YYYY

Signature: \_\_\_\_\_

Name in capital letters: \_\_\_\_\_

**Send this form to:****PHARMABLUE****Email:** [pharmacovigilance@pharma-blue.com](mailto:pharmacovigilance@pharma-blue.com)**Tel :** +33 (0)1 82 73 24 63**Fax:** +33 (0)1 42 89 82 97

# Fiche de déclaration de grossesse – Suivi

Follow-up pregnancy report for Patient ID: \_\_\_\_\_

1 – Physician information								
Physician name: _____	Country: _____							
Date the physician became aware of the pregnancy:	<table style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">DD</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">MMM</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	
DD	MMM	YYYY						

2 – Course of pregnancy															
Any pregnancy complications?		<input type="checkbox"/> Yes, if yes specify below <input type="checkbox"/> No													
Diagnosis	Onset date	Stop date	Ongoing												
	<table style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">DD</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">MMM</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<table style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">DD</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">MMM</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
DD	MMM	YYYY													
DD	MMM	YYYY													
	<table style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">DD</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">MMM</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<table style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">DD</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">MMM</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
DD	MMM	YYYY													
DD	MMM	YYYY													
Are any of these considered to be adverse drug reactions (so related to Arimoclomol)?		<input type="checkbox"/> Yes, if yes please complete the adverse drug reaction form <input type="checkbox"/> No													

3 – Updated information on the pregnancy															
Any updates to the relevant medical history?		<input type="checkbox"/> Yes, if yes specify below <input type="checkbox"/> No													
Diagnosis	Onset date	Stop date	Ongoing												
	<table style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">DD</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">MMM</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<table style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">DD</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">MMM</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
DD	MMM	YYYY													
DD	MMM	YYYY													
	<table style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">DD</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">MMM</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<table style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">DD</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">MMM</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">YYYY</td> </tr> </table>				DD	MMM	YYYY	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
DD	MMM	YYYY													
DD	MMM	YYYY													
Any updates to the relevant concomitant medication?		<input type="checkbox"/> Yes, if yes specify below <input type="checkbox"/> No													

Concomitant medication (generic or trade name)	Total daily dose and unit	Route	Start date	Stop date	Indication
			 DD        MMM        YYYY	 DD        MMM        YYYY	
			 DD        MMM        YYYY	 DD        MMM        YYYY	

**3 – Updated information on the pregnancy – continued**

Any updates to the relevant tests, laboratory data and vital signs?  Yes, if yes specify below  
 No

Date performed	Test (state if mother or foetus)	Result	Unit	Reference range
 DD        MMM        YYYY				
 DD        MMM        YYYY				

If more space is required, please continue in the pregnancy description and continuation in section 8.

**4 – Outcome of pregnancy**

Date of pregnancy outcome: 

DD	MMM	YYYY

In gestational weeks + days: Weeks \_\_\_\_\_ Day(s) \_\_\_\_\_

One of the following outcomes must be ticked:

Live birth?  Yes, if yes please proceed to the section on live birth  
 No

Foetal death?  Yes, if yes please proceed to the section on foetal death  
 No

Termination of pregnancy?  Yes, if yes please proceed to the section on termination of pregnancy  
 No

**Live birth**

Number of children born: \_\_\_\_\_ Complete the follow-up form for each born child

With congenital anomaly/birth defect?  Yes, specify below (and if considered to be related to Arimocloamol, report as adverse drug reaction with the foetus/infant as the subject)  
 No

If yes, specify: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**4 – Outcome of pregnancy – continued**

**Foetal death** (either early or late foetal death, must be ticked off and specified)

Early foetal death (≤22 weeks)?  Yes (if considered to be related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction with mother as the subject)  No

If yes, specify:  Ectopic pregnancy  Miscarriage  Other

Specify other: \_\_\_\_\_

Late foetal death, stillbirth (>22 weeks)?  Yes  No

If yes, specify:  Without foetal defect (if considered to be related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction with the mother as subject)  With foetal defect (if considered to be related to Arimoclomol, report as 2 adverse drug reactions, one on the mother (stillbirth) and one on the foetus (the defect))

Specify: \_\_\_\_\_

**Termination of pregnancy**

Elective/induced abortion?  Yes, if yes specify reason below  No

Specify reason for elective/induced abortion (tick one box only):  Social circumstances  Foetal defect (if considered to be related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction with the foetus as the subject)

Other, specify: \_\_\_\_\_

**5 – Delivery, if applicable**

Vaginal delivery?  Yes, if yes:  Spontaneous  Induced  No  Unknown

If induced, specify details: \_\_\_\_\_

Caesarean section?  Yes, if yes:  Elective  Non-elective  No  Unknown

If yes, specify reason for caesarean section (if the caesarean is considered to be an event related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction) \_\_\_\_\_

5 – Delivery, if applicable – continued							
Any assistance or abnormalities during the delivery?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown						
If yes, specify (if considered to be related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction). _____							
6 – The new-born infant							
Gender?	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female						
Date of birth:	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; width: 25%; text-align: center;">_____</td> <td style="border-right: 1px solid black; width: 25%; text-align: center;">_____</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">DD</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">MMM</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">YYYY</td> </tr> </table>	_____	_____	_____	DD	MMM	YYYY
_____	_____	_____					
DD	MMM	YYYY					
Body measurements:	Length: _____ cm      Weight: _____ kg						
Apgar score after:	1 min: _____ 5 min: _____ 10 min: _____ <input type="checkbox"/> Not applicable						
If evaluated abnormal, state details (if considered to be related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction). _____							
Was the physical examination of the new-born infant normal?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No						
If no, specify (if considered to be related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction). _____							
Were any birth defects/malformations or other anomalies diagnosed in the new-born infant?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No						
If yes, specify details (and, if considered to be related, report as adverse drug reaction): _____							
Any other health problems in the new-born infant?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No						
If yes, specify (if the other health problems are considered to be related, report as adverse drug reaction). _____							
Status of the health problems at the time of reporting?	<input type="checkbox"/> Continuing <input type="checkbox"/> Recovered <input type="checkbox"/> Other						
Was the mother breastfeeding during treatment exposure?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No						

**7 – Complete in case of pregnancy complications, abortions, stillbirth, congenital anomaly/birth defects or other health problems**

Was the subject exposed to any known risk factor during the pregnancy?  Yes  No

If yes, please specify: \_\_\_\_\_

If more space is required, please continue in the pregnancy description and continuation in section 8.

**8 – Pregnancy and outcome description and continuation of information from previous pages**

If abnormal outcome is considered to be related to Arimoclomol, report as adverse drug reaction.

Blank area for pregnancy and outcome description and continuation of information from previous pages.

**9 – Additional documents and signature**

Additional documentation attached?  Yes  No If yes, number of pages: \_\_\_\_\_

Contents of additional page(s): \_\_\_\_\_

If more space is required in any part of this form, please attach additional pages as needed.

Additional pages attached?  Yes  No If yes, number of pages: \_\_\_\_\_

**Treating physician signature**

Date: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_  
DD MMM YYYY

Name in capital letters: \_\_\_\_\_

**Send this form to:**

**PHARMABLUE**

**Email:** [pharmacovigilance@pharma-blue.com](mailto:pharmacovigilance@pharma-blue.com)

**Tel :** +33 (0)1 82 73 24 63

**Fax:** +33 (0)1 42 89 82 97

# Annexe 2. Rôle des différents acteurs

## 1. Rôle des professionnels de santé

### 1.1. Le prescripteur

L'autorisation d'accès compassionnel implique le strict respect des mentions définies figurant dans le protocole, notamment les critères d'octroi, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT-RD.

Avant tout traitement, le prescripteur :

- prend connaissance du présent PUT-RD et du RCP ou de la NIP, le cas échéant
- vérifie l'éligibilité de son patient aux critères d'octroi du médicament disposant d'une autorisation d'accès compassionnel ;
- informe, de manière orale et écrite via le document d'information disponible en [annexe 3](#), le patient, son représentant légal, s'il s'agit d'un mineur, la personne chargée de la mesure de protection juridique, s'il s'agit d'un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, ou la personne de confiance que le patient a désignée :
  - de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
  - du caractère dérogatoire de la prise en charge par l'Assurance maladie du médicament prescrit dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel;
  - des modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue,
  - de la collecte de leurs données et de leurs droits relatifs à leurs données personnelles.

Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations.

- soumet la demande d'AAC via e-saturne à l'ANSM ; En cas de demande non conforme aux critères ou en l'absence de critères, justifie sa demande.

Après réception de l'autorisation de l'ANSM, le prescripteur :

- informe le médecin traitant du patient
- remplit la fiche d'initiation de traitement, qu'il transmet à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné

Le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention suivante : « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».

Le prescripteur est tenu de participer au recueil des données collectées dans le cadre du PUT-RD. Il transmet les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical au laboratoire exploitant le médicament.

Suite à l'initiation du traitement, le prescripteur planifie des visites de suivi (voir calendrier de suivi dans le PUT-RD) au cours desquelles il devra également :

- remplir la fiche de suivi correspondante,
- rechercher la survenue d'effets indésirables et situations particulières, procéder à leur déclaration, le cas échéant selon les modalités prévues en [annexe 4](#),
- remplir la fiche d'arrêt de traitement, le cas échéant.



Les fiches de suivi et d'arrêt sont envoyées systématiquement et sans délai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné pour transmission au laboratoire selon les modalités décrites en page 10.

Si le prescripteur souhaite poursuivre le traitement, il soumet, avant la date d'échéance de l'AAC, la demande de renouvellement de l'AAC via e-saturne à l'ANSM.

## 1.2. Le pharmacien

Seules les pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé ou les pharmaciens ayant passé convention avec un établissement de santé peuvent délivrer les médicaments faisant l'objet d'une AAC.

Le pharmacien :

- complète la fiche d'initiation de traitement ainsi que les fiches de suivi préalablement remplies par le prescripteur lors de chaque visite, et les transmet au laboratoire exploitant le médicament
- commande le médicament auprès du laboratoire sur la base de l'AAC ;
- assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin
- déclare tout effet indésirable suspecté d'être lié au traitement et situations particulières qui lui seraient rapportés selon les modalités prévues en [annexe 4](#).

Le pharmacien est tenu de participer au recueil des données lorsqu'il est exigé dans le cadre du PUT-RD.

## 2. Rôle du patient

Tout patient :

- prend connaissance des informations délivrées par son médecin et notamment des documents d'information sur son traitement qui lui sont remis ([voir annexe 3](#)) ;
- informe les professionnels de santé de tout effet indésirable ou le déclare lui-même sur le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## 3. Rôle du laboratoire

L'entreprise qui assure l'exploitation du médicament :

- réceptionne les fiches d'initiation de traitement, de suivi et d'arrêt définitif, et intègre les données dans sa base de suivi
- est responsable du traitement des données au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-RD, notamment les données d'efficacité et de pharmacovigilance. Il établit selon la périodicité définie en 1<sup>ère</sup> page, le rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM et le cas échéant au CRPV en charge du suivi de l'accès compassionnel et transmet après validation par l'ANSM le résumé de ce rapport, également publié sur le site internet de l'ANSM, aux médecins, aux pharmacies à usage intérieur concernées ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et Centres antipoison ;
- sur demande du CRPV, lui soumet les éléments complémentaires requis,

- respecte et applique les obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance : il enregistre, documente, et déclare via Eudravigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament selon les conditions prévues à l'article R. 5121-166 du Code de la santé publique et aux GVP Module VI (*Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*) ;
- contacte l'ANSM sans délai et le cas échéant le CRPV en charge du suivi en cas de signal émergent de sécurité (quels que soient le pays de survenue et le cadre d'utilisation du médicament concerné) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant le cas échéant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en AAC (médecins, pharmaciens, patients), conformément aux GVP Module IX (*Emergent Safety Issues*) ;
- organise et finance le recueil des données dans le cadre des AAC, s'assure de l'assurance qualité et de la collecte rigoureuse et exhaustive des données ;
- s'assure du bon usage du médicament dans le cadre des AAC;
- approvisionne en conséquence la PUI et assure le suivi de lots ;
- s'est engagé, en cas de développement en cours dans l'indication en vue d'une demande d'AMM, à demander une autorisation d'accès précoce auprès de la HAS et de l'ANSM

## 4. Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- évalue le médicament notamment les données d'efficacité, de sécurité, de fabrication et de contrôle, pour permettre son utilisation dans le cadre des AAC,
- évalue les demandes d'AAC pour chaque patient,
- valide le présent PUT-RD.

À la suite de la délivrance des AAC, l'ANSM :

- prend connaissance des informations transmises par le laboratoire ainsi que par le CRPV en charge du suivi du médicament en AAC le cas échéant et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament ;
- évalue en collaboration avec le CRPV sus cité le cas échéant les rapports périodiques de synthèse fournis par le laboratoire et publie le résumé de ces rapports;
- informe sans délai le laboratoire et le CRPV sus cité le cas échéant en cas de signal émergent de sécurité qui lui aurait été notifié ou déclaré directement qui pourrait remettre en cause les AAC,
- modifie le PUT-RD en fonction de l'évolution des données disponibles, suspend ou retire les AAC si les conditions d'octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique

L'ANSM diffuse sur son site internet un référentiel des médicaments en accès dérogatoire (<https://ansm.sante.fr/documents/reference/#collapse-1>) et toutes les informations nécessaires pour un bon usage de ces médicaments, les PUT-RD correspondants ainsi que les résumés des rapports de synthèse périodiques.

## 5. Rôle du CRPV en charge du suivi du médicament en AAC

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens assure le suivi de pharmacovigilance du médicament en AAC au niveau national. Il est destinataire (via le laboratoire) des rapports périodiques de synthèse et des résumés de ces rapports. Il effectue une analyse critique de ces documents afin d'identifier et d'évaluer les éventuels signaux de sécurité soulevés par le rapport de synthèse et valide le contenu du résumé. À cette fin, il peut demander au laboratoire de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

## Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : Arimoclomol

Cette annexe comprend :

- un document d'information sur le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel
- une [note d'information sur le traitement des données personnelles](#).

## Note d'information sur l'autorisation d'accès compassionnel

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

**Votre médecin vous a proposé un traitement par Arimoclomol dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).**

**Ce document a pour objectif de vous informer sur cette prescription et ce à quoi elle vous engage. Il complète les informations de votre médecin et vous aidera à prendre une décision à propos de ce traitement.**

### Qu'est-ce qu'une autorisation d'accès compassionnel ?

Le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) permet la mise à disposition dérogatoire en France de médicaments ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de maladies graves, rares ou invalidantes. L'efficacité et la sécurité et du médicament que vous propose votre médecin sont présumées favorables par l'ANSM au vu des données disponibles.

L'objectif est de vous permettre de bénéficier de ce traitement à titre exceptionnel en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel vos données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. L'AAC s'accompagne d'un recueil obligatoire de données pour s'assurer que le médicament est sûr et efficace en conditions réelles d'utilisation et que les bénéfices du traitement restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus au cours du temps.

Les données sont recueillies auprès des médecins et des pharmaciens par le laboratoire exploitant le médicament via la mise en place d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) validé par l'ANSM. Ces données sont transmises périodiquement et de manière anonyme par le laboratoire à l'ANSM afin d'évaluer le médicament le temps de sa mise à disposition en accès compassionnel.

Lorsqu'il vous est prescrit un médicament dans le cadre d'une AAC, vous ne participez pas dans un essai clinique. L'objectif principal est de vous soigner et non de tester le médicament. Vous n'avez donc pas à faire d'examen supplémentaires en plus de ceux prévus dans votre prise en charge habituelle.

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

Les médicaments mis à disposition dans ce cadre sont intégralement pris en charge par l'Assurance maladie, sans avance de frais de votre part.

Vous pouvez en parler avec votre médecin. N'hésitez pas à poser toutes vos questions. Il vous donnera des informations sur les bénéfices attendus de ce médicament dans votre situation mais aussi sur les incertitudes ou inconvénients (effets indésirables, contraintes de prise, etc.).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser la prescription de ce médicament.

## En pratique, comment allez-vous recevoir ce médicament ?

Demandez des précisions à votre médecin ou reportez-vous à la notice du médicament dans sa boîte s'il y en a une.

L'utilisation de ce médicament est encadrée. Si vous prenez ce médicament chez vous, il est important :

- de respecter les conseils qui vous ont été donnés pour le prendre et le conserver (certains médicaments doivent être conservés au réfrigérateur, sont à prendre à distance ou pendant les repas, etc.) ;
- de demander des précisions sur le lieu où vous pourrez vous le procurer. Les médicaments en accès compassionnel ne sont généralement disponibles que dans des hôpitaux. Au besoin, demandez à l'équipe qui vous suit si votre médicament peut être disponible dans un hôpital près de chez vous.

## **1- Qu'est-ce qu'ARIMOCLOMOL?**

ARIMOCLOMOL contient la substance active citrate d'arimoclomol qui soutient la fonction de stress cellulaire et améliore le mécanisme lysosomal.

Il est utilisé, dans le cadre d'essais cliniques pour traiter certaines maladies lysosomales de surcharge.

## **2- Quelles sont les informations à connaître avant de commencer un traitement par ARIMOCLOMOL?**

**Ne prenez jamais ARIMOCLOMOL** dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au citrate d'arimoclomol ou à l'un des composants contenus dans ce médicament.
- Si vous êtes une femme enceinte ou si vous allaitez.
- Si vous souffrez d'insuffisance rénale.

### **Faites attention avec ARIMOCLOMOL :**

**Arrêtez de prendre ARIMOCLOMOL** et consultez d'urgence un médecin si vous ressentez :

- des difficultés à respirer
- un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue
- une éruption cutanée en relief qui démange (urticaire) ; elle peut apparaître sur une partie du corps ou s'étendre sur de grandes surfaces.

Il peut s'agir des signes d'une réaction allergique.

Des cas d'urticaire et de gonflement du visage ont été rapportés chez des patients traités par ARIMOCLOMOL. Ces réactions se sont produites au cours du premier mois de traitement.

ARIMOCLOMOL peut entraîner une augmentation du taux de créatinine dans le sang. Ceci est visible lors d'une analyse de sang. Cela peut se produire principalement au cours du premier mois de traitement et n'indique pas une altération de vos reins.

- **Enfants**

ARIMOCLOMOL n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 2 ans car la sécurité et l'efficacité de ARIMOCLOMOL n'ont pas encore été établies dans cette tranche d'âge.

- **Utilisation d'autres médicaments :**

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

- **Grossesse et allaitement :**

L'arimoclomol est contre indiqué pour les femmes enceintes et allaitantes.

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace lorsqu'ils/elles prennent ce médicament.

- **Insuffisance rénale ou hépatique**

Votre médecin peut choisir de ne pas vous prescrire l'arimoclomol si vous avez une insuffisance hépatique ou rénale cliniquement significative.

- **Conduite et utilisation de machines**

L'arimoclomol peut provoquer des tremblements (voir rubrique 4). Si vous ressentez des tremblements, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

### **3- Comment prendre ARIMOCLOMOL ?**

Veillez à toujours utiliser l'arimoclomol en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- **Posologie**

La posologie dépend du poids corporel, elle sera déterminée par votre médecin.

- **Mode d'administration**

- Prenez ce médicament par voie orale avec un verre d'eau.
- Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture
- La capsule peut également être ouverte et son contenu saupoudré sur des aliments mous ou dans des boissons pour préparer un mélange.
- Vous devez prendre le médicament **immédiatement** après avoir préparé le mélange avec la boisson ou les aliments mous. Ne conservez pas le mélange pour une utilisation ultérieure.
- Si vous ne parvenez pas à prendre tout le mélange de médicaments, jetez le reste.
- Vous constaterez que tout le contenu de la capsule ne se dissout pas. Le mélange obtenu est trouble car certains ingrédients inactifs ne se dissolvent pas dans la boisson. Ce phénomène est normal.

#### **Instructions pour ouvrir les gélules et en saupoudrer le contenu sur des aliments mous ou dans des boissons**

- Si vous avez des difficultés à avaler, ouvrez soigneusement la gélule et ajoutez le contenu de la gélule à une cuillère à soupe (15 ml) de boisson telle que de l'eau ou du jus de pomme, ou à des aliments mous, tels que de la compote de pommes ou du yaourt ou du flan.





Administration à l'aide d'une sonde d'alimentation

- Si vous avez des difficultés à avaler, vous pouvez également ajouter le contenu de la gélule à environ 20 ml d'eau et prendre/donner la préparation par une sonde d'alimentation appropriée. Rincez la sonde d'alimentation avec 5 ml d'eau après l'administration du médicament par la sonde.

#### **4- Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

Effets indésirables graves

Arrêtez de prendre ARIMOCLOMOL et consultez d'urgence un médecin si vous ressentez :

- des difficultés à respirer
- un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue
- une éruption cutanée en relief qui démange (urticaire) ; elle peut apparaître sur une partie du corps ou s'étendre sur de grandes surfaces.

Il peut s'agir des signes d'une réaction allergique.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10)

- diarrhée
- nausées (vomissements).
- perte de poids.

Effets indésirables fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10)

- perte d'appétit
- tremblements ou mouvements de secousses (tremblement) dans une ou plusieurs parties du corps

- taux élevé d'une substance appelée créatinine dans le sang. Cela se voit lors d'une analyse de sang. Cela se produit principalement au cours du premier mois de traitement et n'indique pas une diminution de la fonction rénale.

-Une éruption cutanée en relief avec démangeaison, avec ou sans difficulté à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue.

### **Déclaration des effets secondaires**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables 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.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

### **Comment conserver ARIMOCLOMOL ?**

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

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

### **Date de péremption**

N'utilisez pas l'arimoclomol après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. **Une fois le flacon ouvert, le médicament doit être utilisé dans les 30 jours.**

### **Informations supplémentaires**

Liste complète des substances actives et des excipients :

La substance active est : citrate d'arimoclomol

Les excipients sont : Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).

\*Ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

## **À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?**

Comme il existe peu de recul sur l'utilisation du médicament qui vous est proposé, son utilisation est sous surveillance et décrite en détail dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C'est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu'il a sur vous sera recueilli de deux façons : à chaque consultation avec votre médecin et à tout moment entre les visites en cas d'effets indésirables.

## À chaque consultation

- ➔ Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez avec ce traitement et rassembler des données personnelles sur votre santé. Pour plus de détails sur les données personnelles recueillies et vos droits, vous pouvez lire le document intitulé « Accès compassionnel d'un médicament - Traitement des données personnelles » (voir en fin de document la rubrique « Pour en savoir plus »).

## Chez vous, entre les consultations

Si vous ne vous sentez pas comme d'habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous pouvez, en complément, déclarer les effets indésirables, en précisant qu'il s'agit d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel, directement via le portail de signalement - site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

Il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c'est-à-dire les conséquences inattendues ou désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (douleurs, nausées, diarrhées, etc.).

## Combien de temps dure une autorisation d'accès compassionnel ?

L'AAC est temporaire, dans l'attente que le médicament puisse le cas échéant disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et être commercialisé. La durée de validité est précisée sur l'autorisation délivrée par l'ANSM et ne peut dépasser un an. Elle peut être renouvelée sur demande du prescripteur qui jugera de la nécessité de prolonger le traitement.

Elle peut être suspendue ou retirée par l'ANSM dans des cas très particuliers, en fonction des nouvelles données, si les conditions d'octroi ne sont plus respectées ou autre motif de santé publique.

## Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament prescrit dans le cadre d'une AAC implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans la rubrique suivante : [« Accès compassionnel d'un médicament – Traitement des données personnelles »](#).

## Pour en savoir plus

- ➔ Notice du médicament que vous allez prendre (renvoi vers site de l'ANSM, lien à venir), (à supprimer si pas de notice)
- ➔ Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données de votre médicament, (lien vers le référentiel des accès dérogatoires)
- ➔ Informations générales sur les autorisations d'accès compassionnel des médicaments (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>)

Des associations de patients impliquées dans votre maladie peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.



## Note d'information destinée au prescripteur

### DENOMINATION DU MEDICAMENT

ARIMOCLOMOL 50 mg, gélule

ARIMOCLOMOL 75 mg, gélule

ARIMOCLOMOL 100 mg, gélule

ARIMOCLOMOL 150 mg, gélule

ARIMOCLOMOL 200 mg, gélule

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principe actif : Citrate d'arimoclomol

Excipients : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hydroxy propyl méthyl cellulose (HPMC)

Forme pharmaceutique : gélules bicolores ou blanches de taille « 0 »

### INFORMATIONS CLINIQUES

#### *Posologie et mode d'administration*

#### Posologie

Le citrate d'arimoclomol est administré trois fois par jour, avec ou sans nourriture. La dose est calculée à partir de la masse corporelle comme indiqué dans le tableau 1 :

Tableau 1 Dose recommandée

<b>Masse corporelle du patient</b>	<b>Dose arimoclomol citrate</b>
8 – 15 kg	50 mg 3x/j (soit 150 mg/j)
>15 – 22 kg	75 mg 3x/j (soit 225 mg/j)
>22 – 38 kg	100 mg 3x/j (soit 300 mg/j)
> 38 – 55 kg	150 mg 3x/j (soit 450 mg/j)
> 55 kg	200 mg 3x/j (soit 600 mg/j)

En cas d'oubli d'une dose de citrate d'arimoclomol, prendre la dose prescrite à l'heure prévue ; ne pas doubler la dose suivante.

#### Populations particulières :

##### Personnes âgées

La NPC est en grande partie une maladie qui affecte les enfants et les jeunes adultes. La sécurité et l'efficacité du citrate d'arimoclomol n'ont pas été établies chez les patients âgés. Par conséquent, la sélection de la dose pour un patient âgé doit être faite avec prudence.

### Insuffisance rénale

Le traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 50 mL/min est contre-indiqué (voir les rubriques « *contre-indications* » ; « *mises en garde spéciales* » et « *précautions d'emploi et données précliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques* »).

Aucun ajustement de la dose de citrate d'arimoclomol n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale avec un DFGe  $\geq$  50 mL/min.

### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (légère ou modérée). La sécurité et l'efficacité de l'arimoclomol n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Par mesure de précaution, l'arimoclomol n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir la rubrique « *données précliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques* »).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du citrate d'arimoclomol ont été établies chez les enfants âgés de 2 ans à 18 ans. La dose de citrate d'arimoclomol chez l'enfant est basée sur la masse corporelle, conformément au tableau 1.

La sécurité et l'efficacité du citrate d'arimoclomol chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée ne sont disponibles.

### Mode d'administration :

Par voie orale. Le citrate d'arimoclomol est à prendre pendant ou en dehors des repas.

Les capsules de citrate d'arimoclomol peuvent être avalées entières. Afin de faciliter l'administration et le dosage chez les patients ayant des difficultés à avaler, les capsules peuvent être ouvertes avec précaution et leur contenu ajouté à une cuillère à soupe de boisson ou d'aliments mous appropriés (par exemple de l'eau, du jus de pomme, de la compote de pomme, du yaourt ou du flan) et consommés immédiatement.

Tout le contenu de la capsule ne se dissout pas. La suspension obtenue est trouble en raison de certains ingrédients inactifs.

Une fois mélangé, le citrate d'arimoclomol ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure.

Le contenu de la capsule peut également être administré via une sonde d'alimentation.

### Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du médicament

- Le citrate d'arimoclomol est contre-indiqué pendant la grossesse (voir les rubriques « grossesse et allaitement » ; et « données précliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques »)

- Insuffisance rénale avec un DFGe < 50 mL/min.

#### *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*

#### Réaction d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type urticaire avec angioœdème a été rapportées chez des patients traités par le citrate d'arimoclomol lors d'un essai clinique. Les événements sont survenus au cours du premier mois de traitement et se sont résolus sans intervention suite à l'arrêt de du citrate d'arimoclomol. L'arrêt du traitement par citrate d'arimoclomol doit être réalisé chez les patients développant une urticaire (voir la rubrique « effets indésirables ») et la cause de la réaction doit être évaluée.

#### Patients avec insuffisance rénale

Le traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 50 mL/min est contre-indiqué. Par conséquent, une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant le traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale et, dans le cadre des soins courants, une évaluation rénale (indépendante de la créatinine) doit être effectuée périodiquement par la suite (voir les rubriques « contre-indications » et « effets indésirables »).

#### *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :*

Aucune étude d'interaction clinique n'a été effectuée.

L'arimoclomol est un inhibiteur du transporteur OCT2 et peut augmenter l'exposition aux médicaments qui sont des substrats du transporteur OCT2 (par exemple, la metformine). L'effet de l'administration simultanée de citrate d'arimoclomol sur la pharmacocinétique des substrats OCT2 chez l'homme n'est pas connu (voir la rubrique « données précliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques »).

#### *Grossesse et allaitement*

#### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 semaines après la dernière dose de citrate d'arimoclomol.

#### Hommes

Les hommes ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière dose de citrate d'arimoclomol.

## Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du citrate d'arimoclomol chez la femme enceinte. Des études sur les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir la rubrique « *données précliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques* »).

Le citrate d'arimoclomol est contre-indiqué pendant la grossesse (voir les rubriques « *contre-indications* » et « *données précliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques* »). Si une patiente débute une grossesse pendant un traitement au citrate d'arimoclomol, le traitement doit être interrompu.

## Allaitement maternel

On ignore si l'arimoclomol ou des métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

On ne peut exclure un risque pour les nouveau-nés/nourrissons.

Il est nécessaire d'arbitrer entre une interruption de l'allaitement et une interruption du traitement au citrate d'arimoclomol, en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la femme.

## Fertilité

Aucunes données humaines ne sont disponibles.

Chez les rats, l'administration d'arimoclomol a été associée à une diminution de la fertilité des mâles et des femelles et à une augmentation des pertes préimplantatoires (voir la rubrique « *données précliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques* »). Aucune information sur la réversibilité n'est disponible.

*Effets indésirables :*

## Résumé du profil de sécurité

La tolérance du citrate d'arimoclomol a été évaluée chez 50 patients atteints de NPC (âgés de 2 ans à 19 ans) avec des doses d'arimoclomol ajustées à la masse et administrées trois fois par jour ; 26 des patients ont été traités au citrate d'arimoclomol pendant un an. Une sous-analyse de l'essai clinique sur le NPC chez les enfants de moins de 2 ans est en cours. Par ailleurs, 175 patients ont été traités dans le cadre de programmes d'accès précoce et accès compassionnel.

L'effet indésirable le plus fréquent rapporté lors du traitement par le citrate d'arimoclomol dans l'essai clinique sur le NPC était des réactions d'hypersensibilité comme de l'urticaire avec angioœdème (voir la rubrique « *mises en garde spéciales et précautions d'emploi* »).

## Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables associés au citrate d'arimoclomol apparus lors de l'essai clinique sont présentés dans le tableau suivant (tableau 2) selon la classification des organes du système MedDRA (classification par système et/ou organe et niveau du terme privilégié).

Au sein de chaque classe par système et/ou organe, les effets indésirables des médicaments sont classés par fréquence, les effets les plus fréquents venant en premier. En outre, la



catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable d'un médicament est basée sur la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $<1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $<1/1\ 000$ ) ; très rare ( $<1/10\ 000$ ).

**Tableau 2 Liste récapitulative des effets indésirables**

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
<b>Fréquent</b>	Diminution de l'appétit
<b>Examen des reins et des voies urinaires et analyses d'urine</b>	
<b>Fréquent</b>	Augmentation de la créatinine sérique et/ou une diminution de la clairance moyenne de la créatinine
<b>Troubles du système nerveux</b>	
<b>Fréquent</b>	Tremblement
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
<b>Très fréquent</b>	Diarrhée
<b>Très fréquent</b>	Vomissements
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
<b>Fréquent</b>	Urticaire avec ou sans angioœdème
<b>Enquêtes</b>	
<b>Très fréquent</b>	Perte de poids

#### Description des effets indésirables sélectionnés

##### Diarrhée et vomissements

Les diarrhées et les vomissements sont survenus à une incidence similaire (19 à 25 % dans les deux groupes de traitement), mais avec un nombre plus élevé d'événements, chez les patients traités par l'arimoclomol par rapport au placebo (le nombre médian d'événements par patient était de 2 contre 1). Les vomissements sont survenus au cours des 10 premières semaines, tandis que la diarrhée a eu tendance à se manifester après la semaine 10 pour

la majorité des patients des deux groupes de traitement. La diarrhée a été principalement rapportée chez les patients également traités par le miglustat.

#### Urticaire avec ou sans angioedème

3% des patients ont développé une urticaire sans angioedème. 6% des patients ont développé une urticaire avec angioedème.

#### Perte de poids

Une diminution du poids a été rapportée chez 14,7 % des patients atteints de CPN traités par l'arimoclomol. Pour les patients ayant signalé une perte de poids comme événement indésirable, la perte de poids maximale était de 7 à 10 % par rapport à la valeur initiale. La date de début des effets indésirables variait de 27 à 290 jours après le début du traitement par l'arimoclomol. Pour la plupart des patients, les événements se sont résolus alors que les patients continuaient à participer à l'essai. La durée moyenne des événements résolus était de 56 jours.

#### Augmentation de la créatinine

Le citrate d'arimoclomol peut entraîner une augmentation réversible de la créatinine sérique et/ou une diminution de la clairance moyenne de la créatinine, sans affecter la fonction glomérulaire. Ceci est dû à l'inhibition des transporteurs de la sécrétion tubulaire rénale (voir les rubriques « *interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* » et « *données précliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques* »).

Dans l'ensemble des essais cliniques réalisés, des augmentations de la créatinine sérique (augmentation moyenne de 10 à 20 %) sont survenues principalement au cours du premier mois de traitement et étaient réversibles à l'arrêt du traitement. D'autres marqueurs tels que l'azote uréique sanguin, la cystatine C ou le DFG calculé, qui ne sont pas basés sur la créatinine, peuvent être envisagés pour évaluer la fonction rénale.

#### Autres effets indésirables d'intérêt particulier

Des effets indésirables d'intérêt particulier et des risques potentiels ont été identifiés sur la base des données issues des essais cliniques de phase 2/3 avec le citrate d'arimoclomol citrate à raison de 1200 mg/jour dans le traitement de la myosite à inclusions (MI), la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et de la maladie de Gaucher.

#### Augmentation des transaminases

Une augmentation des transaminases (>3 x limite supérieure de la normale) a été observée chez des patients traités par le citrate d'arimoclomol 1200 mg/jour et chez les patients traités à des doses plus faibles mais moins fréquemment.

Chez la plupart de ces patients, les élévations étaient asymptomatiques. Toutefois une éruption cutanée concomitante a été observée chez certains patients. L'augmentation des transaminases a le plus souvent été observée au cours des 3 premiers mois de traitement et les valeurs se sont normalisées soit après l'arrêt du traitement, soit pendant la poursuite

du traitement. Cette augmentation n'était pas accompagnée d'augmentation de la phosphatase alcaline ou de changements significatifs de la bilirubine.

#### Lésions rénales aiguës

Des cas de lésions rénales aiguës ont été rapportées chez 3 patients traités par du citrate d'arimoclomol à la dose de 1200 mg/jour. Ces événements ont été considérés par les investigateurs comme étant possiblement ou probablement liés au citrate d'arimoclomol :

un cas de néphrite tubulo-interstitielle sévère avec une lésion tubulaire aiguë et une nécrose tubulaire rénale environ 1 mois après le début du traitement

un cas grave de lésion rénale aiguë environ 1 mois après le début du traitement

un cas grave de néphrite tubulo-interstitielle aiguë 2 semaines après l'arrêt du traitement.

#### Intolérance à l'alcool

Des cas d'intolérance à l'alcool ont été rapportés chez un total de 13 patients traités dans des essais cliniques pour des indications autres que le NPC.

#### Toxicité oculaire

La toxicité oculaire a été identifiée comme un risque potentiel. Toutefois aucun des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ne suggère une toxicité oculaire, à ce jour.

#### Surdosage

Les doses maximales de citrate d'arimoclomol testées étaient de 800 mg/prise, et 1800 mg/jour (600 mg 3 fois par jour pendant 5 jours).

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition d'effets indésirables et un traitement support doit être mis en place si cela est cliniquement indiqué. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour un surdosage de citrate d'arimoclomol. L'arimoclomol étant une petite molécule et sa liaison aux protéines plasmatiques étant faible, on peut s'attendre à ce que la dialyse soit efficace pour réduire les concentrations plasmatiques du médicament.

#### *Données précliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques :*

Se référer à la brochure de l'investigateur disponible sur demande auprès du laboratoire Zevra Denmark A/S.

#### *Précautions particulières de conservation*

Conserver dans le flacon d'origine afin de protéger de la lumière. Ce médicament n'exige pas de conditions particulières de température pour sa conservation.



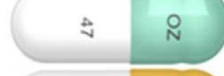



Une fois le flacon ouvert, le médicament doit être utilisé dans les 30 jours.

*Nature et contenu de l'emballage extérieur*

Les gélules sont conditionnées dans un flacon en PEHD (polyéthylène haute densité avec fermeture sécurité-enfants) scellé à l'ouverture, contenant 90 gélules suffisant pour 30 jours de traitement.

Les flacons n'ont pas d'emballage extérieur.

Les gélules sont soit tout blanc sans inscription ou avec une tête colorée et un corps blanc avec inscription comme décrite dans la table dessous

Dénomination du médicament		Inscription sur la gélule colorée		Couleur de la gélule
ARIMOCLOMOL CITRATE gélule (équivalent à d'arimoclomol base)	50 mg 31 mg	Tête : OZ Corps : 31	Tête : bleue Corps : blanc	
ARIMOCLOMOL CITRATE gélule (équivalent à d'arimoclomol base)	75 mg 47 mg	Tête : OZ Corps : 47	Tête : verte Corps : blanc	
ARIMOCLOMOL CITRATE gélule (équivalent à d'arimoclomol base)	100 mg 62 mg	Tête : OZ Corps : 62	Tête : jaune Corps : blanc	
ARIMOCLOMOL CITRATE gélule (équivalent à d'arimoclomol base)	150 mg 93 mg	Tête : OZ Corps : 93	Tête : orange Corps : blanc	
ARIMOCLOMOL CITRATE gélule (équivalent à d'arimoclomol base)	200 mg 124 mg	Tête : OZ Corps : 124	Tête : rouge Corps : blanc	
				

Excipients :

CITRATE D'ARIMOCLOMOL 50 mg, gélule, correspondant à 31 mg arimoclomol base.

Chaque gélule contient 50 mg citrate d'arimoclomol.

Les autres ingrédients sont :

- Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.
- Enveloppe de la gélule : hypromellose, dioxyde de titane, et pour les gélules colorées bleu brillant FCF (E 133).
- Si la gélule est avec inscription, l'encre d'imprimerie contient : gomme-laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol, solution ammoniacale, hydroxyde de potassium et concentré.

CITRATE D'ARIMOCLOMOL 75 mg, gélule, correspondant à 47 mg arimoclomol base.

Chaque gélule contient 75 mg citrate d'arimoclomol (sous forme de citrate).

Les autres ingrédients sont :

- Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.
- Enveloppe de la gélule : hypromellose, dioxyde de titane, et pour les gélules colorées bleu brillant FCF (E 133), oxyde de fer jaune (E 172).
- Si la gélule est avec inscription, l'encre d'imprimerie contient : gomme-laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol, solution ammoniacale, hydroxyde de potassium et concentré.

CITRATE D'ARIMOCLOMOL 100 mg, gélule, correspondant à 62 mg arimoclomol base.

Chaque gélule contient 100 mg citrate d'arimoclomol (sous forme de citrate).

Les autres ingrédients sont :

- Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.
- Enveloppe de la gélule : hypromellose, dioxyde de titane, et pour les gélules colorées oxyde de fer jaune (E 172).
- Si la gélule est avec inscription, l'encre d'imprimerie contient : gomme-laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol, solution ammoniacale, hydroxyde de potassium et concentré.

CITRATE D'ARIMOCLOMOL 150 mg, gélule, correspondant à 93 mg arimoclomol base.

Chaque gélule contient 150 mg citrate d'arimoclomol (sous forme de citrate).

Les autres ingrédients sont :

- Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.
- Enveloppe de la gélule : hypromellose, dioxyde de titane, et pour les gélules colorées oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172).
- Si la gélule est avec inscription, l'encre d'imprimerie contient : gomme-laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol, solution ammoniacale, hydroxyde de potassium et concentré.

CITRATE D'ARIMOCLOMOL 200 mg, gélule, correspondant à 124 mg arimoclomol base.

Chaque gélule contient 200 mg citrate d'arimoclomol (sous forme de citrate).

Les autres ingrédients sont :

- Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

- Enveloppe de la gélule : hypromellose, dioxyde de titane, et pour les gélules colorées oxyde de fer rouge (E 172).
- Si la gélule est avec inscription, l'encre d'imprimerie contient : gomme-laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol, solution ammoniacale concentrée et hydroxyde de potassium.

## Note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles

### Uniquement en cas de recueil de données

⋮ Ce document est une proposition de note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles à adapter au médicament.

Un médicament dispensé dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) vous a été prescrit. Ceci implique un traitement de données personnelles sur votre santé, c'est à dire des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c'est-à-dire l'utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est Zevra Denmark A/S. Il s'agit du laboratoire titulaire de l'accès compassionnel pour ce médicament.

### À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d'une AAC un médicament doit remplir plusieurs critères : présenter plus de bénéfices que de risques et le traitement ne peut attendre que le médicament soit autorisé au titre de l'AMM. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse au traitement, permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

### Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles, pseudo-anonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l'évaluation dans le domaine de la santé.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le Règlement européen général sur la protection des données (RGPD) et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d'autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre de l'accès compassionnel pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l'Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin qui vous a prescrit ce médicament.

Les informations relatives à une nouvelle recherche à partir de vos données seront disponibles sur le site du *Health Data Hub* qui publie un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets>

## Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l'industriel, responsable du traitement, (article 6.1.c du [RGPD](#)) telle que prévue aux articles [L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique](#) relatifs au dispositif d'accès compassionnel.

La collecte de données de santé est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD.

## Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin et le pharmacien qui vous a donné le médicament seront amenés à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

- votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
- les informations relatives à votre état de santé : notamment l'histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
- les informations relatives aux conditions d'utilisation du médicament impliquant notamment : l'identification des professionnels de santé vous prenant en charge (médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs, etc.), vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d'utilisation du médicament ;
- l'efficacité du médicament ;
- la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
- les motifs des éventuels arrêts de traitement.

## Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de Zevra Denmark A/S et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudo-anonymisées. 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 âge.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité de Pharma Blue et de Clinigen.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire Pharma Blue en tant qu'exploitant du citrate d'arimoclomol à l'ANSM ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance d'Amiens, en charge de la surveillance nationale.

Le résumé de ces rapports est également susceptible d'être adressé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens qui l'ont délivré ainsi qu'aux centres antipoison.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

## Transferts hors Union européenne

À compléter par les laboratoires qui transfèrent des données personnelles hors Union européenne.

Vos données pourront faire l'objet d'un transfert vers des organismes établis en dehors de l'Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

En ce qui concerne l'art.46(2)(c) GDPR, seront appliquées les clauses types de protection des données adoptées par la Commission conformément à la procédure d'examen visée à l'art.93(2), plus précisément, la décision d'exécution (UE) 2021/914 de la Commission du 4 juin 2021 relative aux clauses contractuelles types pour le transfert de données à caractère personnel vers des pays tiers conformément au règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil C/2021/3972.

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique Zevra Denmark A/S.

## Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de dix ans pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant dix ans. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

## Les données seront-elles publiées ?

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l'évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

## Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données personnelles.

Vous pouvez demander à ce médecin :

- à consulter vos données personnelles ;
- à les modifier ;
- à limiter le traitement de certaines données.



Si vous acceptez d'être traité par un médicament dispensé dans le cadre d'AAC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à l'effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez cependant vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante [info@zevra.com](mailto:info@zevra.com) \_ Tel : +1 999 958 1253 | pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

## Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières

### Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament doit en faire la déclaration. Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables/situations particulières qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

### Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, potentielle ou latente,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

### Quand déclarer ?

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

## Comment et à qui déclarer ?

### **Pour les professionnels de santé :**

La déclaration se fait via les fiches de déclarations du PUT-RD auprès du laboratoire.

### **Pour les patients et/ou des associations de patients :**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) en précisant que le traitement est donné dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel.

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.