

## ATU NOMINATIVE

### PROCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**Laboratoire ACE Pharmaceuticals BV // ARTECEF BV**

Version 2 – Décembre 2011

<p><b>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé DEMEB/ESPEC Unité ATU</b> 143/147 bd Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex Fax : 01.55.87.36.12 Tel : 01.55.87.36.11 Email : <a href="mailto:atu@afssaps.sante.fr">atu@afssaps.sante.fr</a></p>	<p><b>CNR Paludisme Hôpital de La Pitié Salpêtrière Service de Parasitologie</b> 47 Boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS CEDEX 15 Fax : 01 42 16 13 28 Tel : 01 42 16 01 12 ou 13 Email : <a href="mailto:pierre.buffet@psl.aphp.fr">pierre.buffet@psl.aphp.fr</a> ou <a href="mailto:marc.thellier@psl.aphp.fr">marc.thellier@psl.aphp.fr</a> ou <a href="mailto:stephane.jaureguiberry@psl.aphp.fr">stephane.jaureguiberry@psl.aphp.fr</a></p>
---	--

## Table des matières

1	INTRODUCTION.....	3
1.1	Le médicament.....	3
1.2	Rappel sur les Autorisations temporaires d'utilisation nominatives .....	3
1.2.1	Généralités .....	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) .....	3
2	INFORMATION DES PATIENTS .....	4
3	INFORMATION THERAPEUTIQUE.....	4
4	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS DANS LE CADRE DES ATU .....	4
4.1	Rôle du pharmacien d'établissement de santé.....	4
4.2	Rôle du Centre National de Référence (CNR) sur le paludisme de l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière .....	5
4.3	Rôle du médecin hospitalier prescripteur .....	6
4.3.1	Formalités pour l'obtention de MALACEF® puis d'une ATU nominative .....	6
4.3.2	Suivi médical des patients.....	6
4.3.3	Fin de traitement.....	7
4.4	Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) .....	7
5	PHARMACOVIGILANCE .....	7
5.1	Rôle des professionnels de santé .....	7
5.1.1	Qui déclare ? .....	7
5.1.2	Que déclarer ? .....	7
5.1.3	Comment déclarer?.....	8
5.1.4	A qui déclarer ?.....	8
5.1.5	Quand déclarer ? .....	8
5.2	Rôle de l'Afssaps .....	8
5.3	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national .....	8
	ANNEXES .....	9
	Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur .....	10
	Annexe B : Note d'information destinée au patient.....	14
	Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative.....	18
	Annexe D : Fiches de suivi médical.....	20
	Annexe E : Fiche de demande de stock de MALACEF®.....	35

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Le médicament

L'artésunate est un dérivé hémisynthétique de l'artémisinine qui ne bénéficie pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ni en Europe ni aux Etats-Unis.

Les laboratoires Guilin Pharmaceutical fabriquent une forme injectable à base d'artésunate qui bénéficie d'une AMM en Chine.

Les laboratoires ACE-pharmaceuticals importent actuellement cette spécialité qu'ils reconstruisent et distribuent dans certains pays européens pour une utilisation à titre « compassionnel » sous le nom de marque de MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable.

En France, dans le cadre des ATU nominatives, MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable est destiné au traitement de patients présentant un accès grave de paludisme à *Plasmodium falciparum* conformément aux recommandations de l'OMS de 2006, révisées en 2010<sup>1</sup> et à celles de la Conférence de Consensus nationale sur la « prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* », révisée en 2007<sup>2</sup>.

## 1.2 Rappel sur les Autorisations temporaires d'utilisation nominatives

### 1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, la mise à disposition précoce de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères de l'article L.5121-12 b) du Code de la Santé Publique (CSP) c'est à dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel.

L'ATU nominative est délivrée, pour une durée limitée, par l'Afssaps, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée par l'Afssaps à la mise en place d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

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

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

MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable ne bénéficiant pas d'AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance.

<sup>1</sup> Guidelines for the treatment of malaria – 2<sup>nd</sup> edition, WHO 2010

<sup>2</sup> SPILF. Med Maladies Infect. 2008 ; 38 : 68-117.

Ce PUT apporte l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un meilleur usage et sur les modalités de surveillance.

Il décrit les éléments suivants :

- Les aspects réglementaires et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. Chapitre 2) ;
- Une note d'information thérapeutique pour les professionnels de santé (cf. Chapitre 3) ;
- Les modalités de constitution d'un stock par les Pharmacies à Usage Intérieur (cf. Chapitre 4) ;
- Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament (cf. Chapitre 4) ;
- Les modalités de suivi des patients et de recueil des données (cf. Chapitre 4) et les dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. Chapitre 5).

Ce protocole est disponible sur le site Internet de l'Afssaps ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)) et sur celui du Centre National de Référence (CNR) du Paludisme de la Pitié-Salpêtrière ([www.cnrpalu-france.org](http://www.cnrpalu-france.org)) et sur demande auprès de l'unité ATU de l'Afssaps<sup>3</sup>.

## **2 INFORMATION DES PATIENTS**

Préalablement à la mise en route d'un traitement par MALACEF® , une note d'information est remise par le médecin prescripteur à chaque patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée), afin de fournir des informations sur le médicament, notamment les données disponibles quant à son efficacité et sa tolérance et sur les modalités de cette procédure de mise à disposition (Annexe B) .

## **3 INFORMATION THERAPEUTIQUE**

Les modalités pratiques d'utilisation de MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable sont décrites dans :

- 1- une note d'information thérapeutique destinée au prescripteur (annexe A),
- 2 - les fiches de demande initiale et de fin du traitement (annexe D).

## **4 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS DANS LE CADRE DES ATU**

Dans le cadre de l'ATU, MALACEF® est réservé à l'usage hospitalier. En conséquence, seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

### **4.1 Rôle du pharmacien d'établissement de santé**

#### **1. Constitution du stock d'urgence**

S'agissant d'un médicament utilisé dans des situations d'urgence clinique, il est nécessaire que des stocks de MALACEF® soient constitués au préalable au sein de l'établissement de santé. Pour ce faire, chaque pharmacien hospitalier susceptible de devoir dispenser du MALACEF® en urgence peut effectuer une demande d'autorisation de détention de stock d'urgence auprès de l'Afssaps à l'aide de la fiche de demande de stock (Annexe E).

<sup>3</sup> Coordonnées de l'unité ATU : Fax : 01.55.87.36.12, Tel : 01.55.87.36.11, [atu@afssaps.sante.fr](mailto:atu@afssaps.sante.fr)

## 2. Dispensation

Avant toute dispensation de MALACEF®, le pharmacien doit :

- 1) s'assurer que les critères de l'ATU de MALACEF® sont vérifiés à l'aide de la fiche de demande initiale remplie par le médecin demandeur (cf. ANNEXE D1 : la présence d'un des 13 critères de gravité tels que listés dans la fiche de demande initiale suffit pour définir l'accès grave de paludisme à *P.falciparum*).  
En cas de doute, et pour plus d'informations, contacter le CNR du paludisme (cf. chapitre 4.3),  
Si, après consultation du CNR, le patient ne présente pas au moins un des critères listés, le MALACEF® ne pourra être délivré.
- 2) délivrer le MALACEF®, si la situation du patient répond à la définition de l'accès grave de paludisme, au service demandeur dans les meilleurs délais en cas de disponibilité immédiate du MALACEF®. En cas d'indisponibilité immédiate du MALACEF® sur le site hospitalier, et compte tenu de l'urgence à traiter, un traitement par quinine par voie intra-veineuse devra être envisagé,
- 3) transmettre à l'Afssaps pour chaque patient traité et dans les plus brefs délais la demande d'ATU nominative accompagnée de la fiche de demande initiale dûment remplie par le médecin prescripteur pour régularisation conformément à l'article R 5121-70 du Code de la Santé Publique. Les ATU nominatives ainsi obtenues permettront de réapprovisionner le stock,
- 4) transmettre une copie de la fiche de demande initiale, de la fiche de poursuite de traitement et de la fiche de fin de traitement au CNR du paludisme en charge du suivi national de ce médicament,
- 5) transmettre une copie de la fiche de fin de traitement à l'Afssaps.

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

### 4.2 Rôle du Centre National de Référence (CNR) sur le paludisme de l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière

Le CNR du paludisme de la Pitié-Salpêtrière, en charge du suivi national des patients traités par MALACEF® :

- informe les professionnels de santé souhaitant utiliser le MALACEF®,
- centralise toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT et coopère avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de la Pitié-Salpêtrière responsable du suivi national de pharmacovigilance,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse tous les 3 mois à l'Afssaps en collaboration avec le CRPV de la Pitié Salpêtrière. Ce rapport devra notamment comporter le nombre de patients traités, la répartition géographique, les données cliniques et démographiques concernant ces patients, y compris les données de pharmacovigilance
- rédige un résumé de ces rapports, et le diffuse, après validation par l'Afssaps, aux prescripteurs et aux pharmaciens concernés, ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et des Centres Anti-Poison (CAP) pour information.

## 4.3 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

### 4.3.1 Formalités pour l'obtention de MALACEF® puis d'une ATU nominative

Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire MALACEF® dans le cadre d'une ATU doit au préalable télécharger le PUT sur le site internet de l'Afssaps<sup>4</sup> ou en faire la demande auprès de l'unité ATU de l'Afssaps ou auprès du CNR de la Pitié Salpêtrière.

Pour initier la demande d'ATU nominative, le médecin devra compléter :

- Le formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande initiale de traitement par MALACEF® (cf. Annexe D1) qui comprend notamment un engagement à fournir à l'Afssaps et au CNR du paludisme de la Pitié Salpêtrière la fiche de fin de traitement dûment complétée.

Cette demande initiale est adressée, par fax au pharmacien de l'établissement de santé qui la valide, dispense le MALACEF® et la transmet par fax à :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**  
**Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques**  
**DEMEB/ESPEC**  
**Unité ATU**  
143-147 boulevard Anatole France  
93285 Saint Denis Cedex  
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11  
mail : atu@afssaps.sante.fr

Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation nominative, l'Afssaps envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

### 4.3.2 Suivi médical des patients

\* Avant l'initiation du traitement, le médecin hospitalier prescripteur :

- vérifie l'absence de contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée, la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de MALACEF® 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable.

\* En cours de traitement :

En cas de nécessité de poursuivre le traitement par MALACEF® au-delà de 3 jours, le médecin devra remplir la fiche de poursuite de traitement (annexe D) et la transmettre à l'Afssaps accompagnée du formulaire Cerfa de demande de renouvellement d'ATU et au CNR.

Le médecin remplira, le cas échéant, la fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de notification de grossesse (cf. Annexe D3) et l'adresse au CRPV dont il dépend géographiquement (cf. liste et coordonnées sur le site internet de l'Afssaps : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)).

---

<sup>4</sup> [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

### 4.3.3 Fin de traitement

A la fin du traitement par MALACEF®, la fiche de fin de traitement (cf. Annexe D2) dûment complétée devra être envoyée au pharmacien qui la transmettra à l'Afssaps et au CNR du paludisme de la Pitié-Salpêtrière.

Cette fiche permet notamment de recueillir des informations suivantes :

- ◆ le traitement administré (dose, fréquence),
- ◆ l'évolution clinique et de la parasitémie du patient ainsi que la tolérance du traitement instauré,
- ◆ les informations nécessaires au suivi ultérieur de la grossesse si le traitement a été utilisé chez une femme enceinte.

Si l'arrêt du traitement est lié à la survenue d'un effet indésirable, la fiche correspondante doit être également remplie (cf. Annexe D3). Cette fiche sera adressée sans délai au Centre Régional de Pharmacovigilance dont l'établissement de santé dépend (cf. liste et coordonnées sur le site internet de l'Afssaps : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)) ainsi qu'au CNR du paludisme de la Pitié-Salpêtrière.

## 4.4 Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

L'Afssaps a mis en place ce PUT en collaboration avec les membres du CNR du paludisme. Le rôle de l'Afssaps réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de MALACEF®. L'Afssaps valide également le résumé du rapport de synthèse fourni par le CNR.

## 5 PHARMACOVIGILANCE

### 5.1 Rôle des professionnels de santé

#### 5.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

#### 5.1.2 Que déclarer ?

- les effets indésirables graves (attendus ou inattendus)
- les effets indésirables inattendus (graves ou non)

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...),
- tout effet jugé pertinent de déclarer.

Aux termes de l'article R.5121-153 du Code de la santé publique, les différentes définitions sont les suivantes :

### **EFFET INDÉSIRABLE**

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

### **EFFET INDÉSIRABLE GRAVE**

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

### **EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU**

Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans la note d'information thérapeutique.

### **MESUSAGE :**

Une utilisation non conforme aux recommandations décrites dans la note d'information thérapeutique.

### **ABUS :**

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

## **5.1.3 Comment déclarer?**

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de déclaration d'effets indésirables et/ou notification de grossesse fourni en annexe D3 en précisant toujours le numéro de l'ATU.

## **5.1.4 A qui déclarer ?**

Déclarer au CRPV dont dépend l'établissement de santé (la liste et les coordonnées figurent sur le site internet de l'Afssaps : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)).

## **5.1.5 Quand déclarer ?**

Immédiatement pour tous les effets indésirables quelle que soit leur gravité.

## **5.2 Rôle de l'Afssaps**

L'Afssaps prend connaissance des informations qui lui sont transmises par les établissements de santé ainsi que par les CRPV et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage de MALACEF®.

## **5.3 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national**

Le CRPV de la Pitié-Salpêtrière à Paris a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec MALACEF®. Il réalise un bilan trimestriel des données de pharmacovigilance recueillies au niveau national qui sera inclus dans le rapport trimestriel et collabore avec le CNR du paludisme du même hôpital pour l'analyse de ces effets.



## **ANNEXES**

**Annexe A: Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur**

**Annexe B : Note d'information destinée au patient**

**Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02**

**Annexe D : Fiches de suivi médical :**

- Fiche de demande initiale de traitement
- Fiche de poursuite de traitement
- Fiche de fin de traitement
- Fiche de suivi post-traitement
- Fiche de déclaration d'effet indésirable

## **Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur**

## NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

### AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

#### MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable

L'artésunate est un dérivé hémisynthétique de l'artémisinine qui ne bénéficie pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ni en Europe ni aux Etats-Unis.

Les laboratoires Guilin Pharmaceutical fabriquent une forme injectable à base d'artésunate qui bénéficie d'une AMM en Chine.

Les laboratoires ACE-pharmaceuticals importent actuellement cette spécialité qu'ils reconstruisent et distribuent dans certains pays européens pour une utilisation à titre « compassionnel » sous le nom de marque de MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable.

En France, dans le cadre des ATU nominatives, MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable est destiné au traitement de patients présentant un accès grave de paludisme à *Plasmodium falciparum* conformément aux recommandations de l'OMS de 2006, révisées en 2010<sup>5</sup> et à celles de la Conférence de Consensus nationale sur la « prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* », révisée en 2007<sup>6</sup>. Les critères sont listés au sein de la fiche de demande initiale de traitement (cf. annexe D1).

#### 1. Posologie et mode d'administration

Si le patient reçoit de la quinine IV depuis moins de 24 heures, un relai par MALACEF® est possible.

##### Posologie et durée de traitement

La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant est de 2,4 mg/kg à 0 heure, 12 heures et 24 heures, puis toutes les 24 heures.

Après 3 jours de traitement par MALACEF® IV, un relai par voie orale doit être envisagé. Les médicaments antipaludiques pouvant être utilisés pour ce relai sont de préférence des bithérapies comprenant un dérivé d'artémisinine : l'artéméter-luméfántrine ou en cas de contre-indication à l'utilisation de la luméfántrine, l'atovaquone-proguanil ou la méfloquine.

En cas de voie orale impossible après les 3 premiers jours de traitement par MALACEF®, il est recommandé :

- soit de continuer MALACEF® sans dépasser une durée totale de 7 jours de traitement,
- soit d'utiliser un autre antipaludique disponible par voie parentérale au choix du médecin prescripteur pour atteindre 7 jours de traitement (ex : quinine IV, sans dose de charge, pendant 4 jours, doxycycline IV, clindamycine).

Dans tous les cas, le relais par voie orale doit être instauré dès que possible.

##### Mode d'administration

La solution doit être administrée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution (cf chapitre Mode de reconstitution) ou dans un délai maximum de 6 heures.

La vitesse d'injection est de 3 ml par minute.

<sup>5</sup> *Guidelines for the treatment of malaria – 2<sup>nd</sup> edition, WHO 2010*

<sup>6</sup> *SPILF. Med Maladies Infect. 2008 ; 38 : 68-117.*

L'administration de la solution dans une perfusion n'est pas recommandée.

En l'absence d'études de compatibilité, le MALACEF® ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **2. Mises en garde et précautions d'emploi**

Compte tenu des effets indésirables hématologiques potentiels du MALACEF® (cf rubrique 5), les examens sanguins suivants devront être réalisés à J3, J7, J14, J21, J28 :

- numération formule sanguine
- taux de réticulocytes
- taux de LDH
- taux d'haptoglobine

En cas d'anémie, un bilan étiologique doit être réalisé.

## **3. Contre-indications**

Allergie à l'artésunate, à l'un des dérivés de l'artémisinine ou à l'un des composants du médicament.

## **4. Grossesse et allaitement**

*Grossesse* : ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus.

*Allaitement* : les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

## **5. Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'artésunate et les dérivés de l'artémisinine sont :

- cutanés : rash, prurit,
- système nerveux central : vertiges, convulsions, acouphènes,
- appareil digestif : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales,
- troubles cardiaques : bradycardie, anomalies à l'électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QT),
- troubles généraux : fièvre, perte de cheveux, céphalée,
- augmentation du volume urinaire,
- anomalies biologiques :
  - élévation transitoire du taux des transaminases hépatiques,
  - anémie
  - diminution réversible du taux de réticulocytes et des globules blancs dans le sang.

## **6. Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité et à une température comprise entre +15 et +25°C.

La durée de conservation avant reconstitution est de 3 ans.

## **7. Mode de reconstitution et d'utilisation**

MALACEF® se présente sous la forme d'un flacon de poudre d'artésunate et d'un flacon de solvant contenant 1 ml d'une solution de bicarbonate de sodium.

- 1) Ajouter la solution de bicarbonate de sodium (1 ml) dans le flacon contenant la poudre ;
- 2) Agiter doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution limpide ;
- 3) Laisser le gaz (CO<sub>2</sub>) s'échapper du flacon par une aiguille ;
- 4) Ajouter dans le flacon 5 ml de solution de glucose à 5 % de préférence ou 5 ml de solution saline (0,9 %)
- 5) Agiter jusqu'à obtention d'une solution homogène et limpide;
- 6) La solution ainsi obtenue peut être injectée au patient. La concentration de cette solution est de 10mg/ml d'artésunate et son volume est de 6 ml.

Distributeur : ACE Pharmaceuticals BV // ARTECEF BV  
Schepenveld 41, NL-3891 ZK, Zeewolde  
PO Box 1262, NL-3890 BB, Zeewolde  
The Netherlands  
Tel +31.36.5227201/ Fax:+31.36.5229096

## **Annexe B : Note d'information destinée au patient**

## ATU nominatives

### NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

#### **MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable.**

A remettre au patient avant toute prescription

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.

#### **AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)**

Votre médecin vous a proposé un traitement par **MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable**.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est **indispensable que vous ou une personne de confiance lisiez attentivement la notice** ci-après.

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

MALACEF® est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afsaps) en vue de sa mise à disposition précoce en France dans des situations très particulières (gravité, absence d'alternative thérapeutique). Ce médicament n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Afsaps, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.

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

#### **Confidentialité**

Votre médecin devra mettre en place une surveillance particulière et remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi du MALACEF® lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à l'Afsaps et au Centre National de Référence (CNR) du Paludisme de l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière qui assurent une surveillance nationale de l'utilisation de MALACEF® avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de la Pitié-Salpêtrière. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance.

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

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

## NOTICE DESTINEE AU PATIENT

### MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable

- **Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**

- **Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.**

- **Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.**

- **Ce médicament vous a été personnellement prescrit.**

- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**

#### 1. QU'EST-CE QUE MALACEF® ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

MALACEF® contient de l'artésunate, dérivé de l'artémisinine appartenant à la classe des médicaments antipaludiques.

MALACEF® est destiné au traitement de l'accès grave de paludisme à *Plasmodium falciparum*.

#### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE MALACEF® ?

**Ne pas utiliser MALACEF®** si vous êtes allergique à l'artésunate, à l'un des dérivés de l'artémisinine ou à l'un des composants de ce médicament.

##### **Prise d'autres médicaments**

MALACEF® peut interagir avec d'autres médicaments.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris un médicament obtenu sans ordonnance et, notamment, si vous prenez l'un des médicaments suivants : chloroquine ou l'un de ses dérivés, artémisinine ou l'un de ses dérivés.

**Après le traitement par MALACEF®,** votre médecin sera amené à vous prescrire des examens de sang le jour de l'arrêt du traitement puis toutes les semaines pendant 1 mois.

##### **Grossesse**

L'utilisation de ce médicament pendant la grossesse n'est pas connue. Votre médecin jugera du bénéfice et des risques potentiels de son utilisation.

##### **Allaitement**

Le passage d'artésunate dans le lait maternel n'est pas connu. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

#### 3. COMMENT UTILISER MALACEF® ?

##### **Posologie**

La posologie est déterminée par votre médecin.

Le traitement vous sera administré par voie intraveineuse.

La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant est : 2,4 mg/kg à 0 heure, 12 heures et 24 heures, puis toutes les 24 heures pendant 3 jours. Votre médecin pourra également décider de prolonger votre traitement jusqu'à une durée totale de 7 jours maximum s'il le juge nécessaire.

*Relai par voie orale* : le relai par voie orale par une thérapeutique antipaludique adaptée et déterminée par votre médecin doit être débuté dès que possible, au mieux après 3 jours de traitement par MALACEF®.



### **Mode de reconstitution :**

MALACEF® se présente sous la forme d'un flacon de poudre d'artésunate et d'un flacon de solvant contenant 1 ml d'une solution de bicarbonate de sodium.

- 1) Ajouter la solution de bicarbonate de sodium (1 ml) dans le flacon contenant la poudre ;
- 2) Agiter doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution limpide ;
- 3) Laisser le gaz (CO<sub>2</sub>) s'échapper du flacon par une aiguille ;
- 4) Ajouter dans le flacon 5 ml de solution de glucose à 5 % de préférence ou 5 ml de solution saline (0,9 %)
- 5) Agiter jusqu'à obtention d'une solution homogène et limpide;
- 6) La solution ainsi obtenue peut être injectée au patient. La concentration de la solution obtenue est de 10mg/ml d'artésunate et son volume est de 6 ml.

### **Mode d'administration :**

La solution doit être administrée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution ou dans un délai maximum de 6 heures.

Vitesse d'injection : 3 ml par minute. L'administration de la solution dans une perfusion n'est pas recommandée.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

Comme tous les médicaments, MALACEF® est susceptible d'entraîner des effets indésirables dont certains peuvent être graves. Il est donc indispensable que vous informiez votre médecin de tout effet indésirable.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'artésunate et les dérivés de l'artémisinine ont été :

- cutanés : éruptions, démangeaisons,
- sphère ORL : toux, encombrement nasal, bourdonnements d'oreille,
- système nerveux central : vertiges, convulsions, céphalées, insomnie,
- appareil digestif : goût amer, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, perte d'appétit,
- troubles cardiaques : ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie), anomalies à l'électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QT),
- douleurs articulaires et musculaires,
- troubles généraux : fièvre, perte de cheveux,
- augmentation du volume urinaire,
- anomalies biologiques (moins fréquemment rapportées) :
  - élévation transitoire du taux des transaminases hépatiques,
  - anémie,
  - diminution réversible du taux de réticulocytes et des globules blancs dans le sang.

N'hésitez pas à interroger votre médecin pour toute question sur les effets indésirables.

## **5. COMMENT CONSERVER MALACEF® ?**

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

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité et à une température comprise entre +15 et +25°C.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'emballage.

La date de péremption désigne le dernier jour du mois indiqué.

La durée de conservation avant reconstitution est de 3 ans.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient MALACEF® ?**

Une boîte contient 1 flacon de 60 mg de poudre d'artésunate et une ampoule de 1 ml de solution de bicarbonate de sodium à 5 %.

### **Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, le MALACEF® ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative**

Cerfa n°10058-02 disponible sur le site internet de l'afssaps : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

## DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT

Code de la Santé Publique Article. L. 5121-12 b) - Articles R. 5121-70, R.5121-73 et R.5121-74

### À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé

Date de la demande _ _ / _ _ / _ _ _ _ J J M M A A A A	<b>Renouvellement d'ATU ?</b> <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente <input style="width: 100px;" type="text"/>	
<b>DOCUMENT à FAXER à l'unité ATU :</b>  FAX : 01 55 87 36 12 TÉL. : 01 55 87 36 11/36 13 atu@afssaps.sante.fr	Nom du Pharmacien :	Cachet de la Pharmacie d'établissement
	Email :	
	Tél : <input style="width: 100px;" type="text"/>	
	Fax : <input style="width: 100px;" type="text"/>	
	Signature	

### À remplir par le Médecin prescripteur responsable

Médicament concerné		Patient	
Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code ( <i>en majuscules</i> ) :	Forme :	Nom : (3 prem. lettres) _ _ _	Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Âge : _ _
Dosage :	Posologie :	Durée du traitement :	Prénom : (2 prem. lettres) _ _ Poids : _ _ _ _

**Justification de la demande (notamment : histoire clinique du patient et traitements antérieurs) :**

**En cas de demande de renouvellement d'ATU (article R.5121-74 du CSP) :**

- données relatives à l'efficacité du traitement instauré :
  
  
  
- données relatives à la tolérance du traitement instauré :

<b>Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'Afssaps toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.</b>  Date : _ _ / _ _ / _ _ _ _ J J M M A A A A	Nom du médecin prescripteur : Service : Tél : <input style="width: 100px;" type="text"/> Email : <input style="width: 100px;" type="text"/> @ Signature :	Cachet du Médecin
---	---	-------------------

► Les pièces jointes éventuelles devront être identifiées uniquement avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom.  
 Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 0 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Effacer tout
IMPRIMER

## Annexe D : Fiches de suivi médical

- **Fiche de demande initiale de traitement**
- **Fiche de poursuite de traitement**
- **Fiche de fin de traitement**
- **Fiche de suivi post-traitement**
- **Fiche de déclaration d'effet indésirable ou signalement de grossesse**

## Fiche de demande initiale de traitement

**ATU nominative**  
**MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable**  
**Fiche de demande initiale de traitement 1/2**

**Identification du patient**

Nom (3 premières lettres) : ..... Prénom (2 premières lettres) : .....

Date de Naissance : ...../...../..... Pays de naissance : ..... Poids : .....kg

Sexe  M  F

Pays de contamination : .....

Date d'arrivée dans ce pays : .....

Date de retour en France : .....

**Situation clinique**

**1- Diagnostic de paludisme**

Température : .....°C

Le diagnostic du paludisme à *P. falciparum* est-il formel?

oui  non

La méthode ayant permis la confirmation du diagnostic :

Test de diagnostic rapide (TDR)

(plusieurs choix possibles)

Goutte épaisse

Frottis mince

**2- Forme grave de paludisme :**

Au moins **1 des 13 critères de gravité** suivants (signalés en gras) est **requis** pour l'utilisation du **MALACEF®**

Critères de gravité (1 seul critère formel suffit)	Détail de l'examen
<b>1 <input type="checkbox"/> Défaillance neurologique</b> <input type="checkbox"/> obnubilation, confusion, somnolence, prostration <input type="checkbox"/> coma avec score de Glasgow < 11	Confusion Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Convulsion Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Nombre depuis 24h : ..... Score de Glasgow : ...../15
<b>2 <input type="checkbox"/> Convulsions répétées</b> : au moins 2 par 24 h	
<b>3 <input type="checkbox"/> Défaillance respiratoire</b> <input type="checkbox"/> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg, si VM ou VNI <input type="checkbox"/> PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32/mn si non ventilé <input type="checkbox"/> signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	Saturation : .....% FR : ...../mn PaO <sub>2</sub> : .....mmHg O <sub>2</sub> nasal : ...../mn PCO <sub>2</sub> : .....mmHg FiO <sub>2</sub> : .....% Bruits surajoutés à l'auscultation (préciser) : .....
<b>4 <input type="checkbox"/> Défaillance cardio-circulatoire</b> : <input type="checkbox"/> pression artérielle systolique <80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire <input type="checkbox"/> patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle <input type="checkbox"/> signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	TA : ...../..... Pouls : ...../mn  Drogues vasopressives Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/>
<b>5 <input type="checkbox"/> Hémorragie</b> : définition clinique	Saignement spontané Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/>
<b>6 <input type="checkbox"/> Hémoglobinurie macroscopique</b>	Purpura Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/>
<b>7 <input type="checkbox"/> Ictère</b> : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	Ictère clinique Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Splénomégalie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Splénectomie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Bilirubine T (micromol/l) : ..... PA : .....GGT..... AST/ALT (UI/l) : ...../.....
<b>8 <input type="checkbox"/> Anémie profonde</b> : hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20%	Ht (%) : .....Taux d'Hb (g/dl): ..... Plaquettes : .....giga/l GB : .....giga/l
<b>9 <input type="checkbox"/> Hypoglycémie</b> : glycémie < 2,2 mmol/l	Glycémie (avant traitement) : .....(g/l ou µmol/l)
<b>10 <input type="checkbox"/> Acidose</b> : <input type="checkbox"/> bicarbonates plasmatiques <15 mmol/l <input type="checkbox"/> acidémie avec PH < 7,35	pH : ..... HC03- : .....mmol/l Diurèse (ml/24h) : .....
<b>11 <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale</b> : <input type="checkbox"/> créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine > 17 mmol/l <input type="checkbox"/> diurèse < 400 ml/24 h malgré réhydratation	Créatininémie (micromol/l) : ..... Urée sanguine (mmol/l) : ..... Lactates (mmo/l) : .....
<b>12 <input type="checkbox"/> Toute hyperlactatémie</b>	
<b>13 <input type="checkbox"/> Hyperparasitémie</b> : > 4%	Parasitémie : .....%d'hématies parasitées

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire

Commentaires :

.....

**ATU nominative**  
**MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable**  
**Fiche de demande initiale de traitement** **2/2**

**Traitements antérieurs**

Date des premiers symptômes : ...../...../.....

● Chimio prophylaxie utilisée :  OUI  NON  NSP  
 Si oui, laquelle :  atovaquone proguanil (MALARONE®)  
 doxycycline (DOXYPALU®, ou autre)  
 méfloquine (LARIAM®)  
 chloroquine proguanil (SAVARINE®)  
 autre (à préciser) :

● Traitement curatif initié depuis moins d'1 mois :  OUI  NON  NSP  
 Si oui, lequel : .....

● Traitement en cours lors de l'admission  OUI  NON  NSP  
 Si oui, lequel : .....  
 Posologie.....Date et heure de début.....

*Si le patient reçoit de la quinine depuis moins de 24 heures, un relai par MALACEF® est possible*

**Traitement par MALACEF®**

Posologie envisagée : .....Durée envisagée : .....

**Je soussigné Dr \_\_\_\_\_ m'engage à fournir à l'Afssaps et au CNR du paludisme de la Pitié Salpêtrière la fiche de fin de traitement ainsi que la fiche de suivi post-traitement dès que possible.**

**Nom de l'établissement :**

**Médecin prescripteur**

**Pharmacien**

Nom : .....

Nom : .....

Service : .....

Nombre de flacons délivrés : .....

Tél : .....

Date/heure : .....

mail : .....

Date et signature:

Date et signature:

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande initiale avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**  
 Unité ATU  
 143, 147 boulevard Anatole France  
 93285 Saint Denis Cedex  
 Fax : 01.55.87.36.12      Tél. : 01.55.87.36.11

**Une copie de cette fiche doit également être adressée au Centre de Référence du Paludisme (site Hôpital Pitié Salpêtrière) dans les meilleurs délais par fax au 01 42 16 13 28**

## Fiche de poursuite de traitement



**Fiche de renouvellement d'ATU nominative  
pour poursuite de traitement au delà de 3 jours  
MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable**

1/1

**Identification du patient**

Nom (3 premières lettres) : ..... Prénom (2 premières lettres) : ..... N° ATU : .....

Date de Naissance : ...../...../..... Poids : .....kg Sexe  M  F

**Traitement par MALACEF®**

Date du diagnostic : ...../...../..... Date de début de traitement : ...../...../..... Posologie : .....

➤ **Tolérance**

La patient a-t-il présenté un effet indésirable lié au MALACEF® ?  OUI\*  NON

Si oui, préciser et remplir la fiche de déclaration d'effet indésirable

➤ **Evolution sous traitement**

\*Résultat de la recherche de *Plasmodium falciparum* :  
date : ...../...../..... :  négatif  positif, préciser la valeur de la parasitémie : .....

\*Complications du paludisme après le début du traitement par MALACEF® : .....

**Justification à la poursuite du MALACEF® au-delà de 3 jours de traitement**

Posologie envisagée : ..... Durée envisagée : .....

**Nom de l'établissement :**

**Médecin prescripteur**

Nom : .....

Service : .....

Tél : .....

mail : .....

Date et signature :

**Pharmacien**

Nom : .....

Cachet :

Date et signature:

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande de renouvellement avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**  
Unité ATU  
143, 147 boulevard Anatole France  
93285 Saint Denis Cedex  
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

**Une copie de cette fiche doit également être adressée au Centre de Référence du Paludisme (site Hôpital Pitié Salpêtrière) dans les meilleurs délais par fax au 01 42 16 13 28**

## Fiche de fin de traitement

**ATU nominative**  
**MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable**  
**Fiche de fin de traitement 1/2**

**Identification du patient**

Nom (3 premières lettres) : ..... Prénom (2 premières lettres) : ..... ATU N° : .....

Date de Naissance : ...../...../..... Poids : .....kg Sexe  M  F

Date de la consultation de suivi : ...../...../.....

**Traitement par MALACEF®**

Date du diagnostic : ...../...../.....

Date de début de traitement : ...../...../..... Posologie : .....

Date de fin de traitement : ...../...../....., si arrêt prématuré, motif : .....

Nombre de doses de MALACEF® reçues au total : .....

**Évolution sous traitement par MALACEF®**

✱ Résultat de la recherche de *Plasmodium falciparum* à la fin du traitement par MALACEF® :

date : ...../...../..... :  négatif  positif, préciser la valeur de la parasitémie : .....

✱ Complications du paludisme après le début du traitement par MALACEF® : (Cocher tous les choix qui s'appliquent et préciser la date de survenue)

	date
<input type="checkbox"/> Troubles de la conscience ou coma avec Score de Glasgow :	
<input type="checkbox"/> Prostration	
<input type="checkbox"/> Convulsions généralisées répétées (plus de 2 crises/24heures)	
<input type="checkbox"/> Défaillance respiratoire ou Œdème pulmonaire (radiologique)	
<input type="checkbox"/> Ictère clinique ou taux de bilirubine totale > 50 µmol/l	
<input type="checkbox"/> Hémorragie clinique ou hémoglobinurie macroscopique	
<input type="checkbox"/> Défaillance cardio-circulatoire	
<input type="checkbox"/> Insuffisance rénale (créatinémie > 265µmol/l et diurèse < 400 ml/24h),	
<input type="checkbox"/> Acidose (HCO <sub>3</sub> plasmatique < 15 mmol/l ou pH < 7,35)	
<input type="checkbox"/> Hyperlactatémie	
<input type="checkbox"/> Hypoglycémie (<2.2 mmol/l ou < 40 mg/dl),	
<input type="checkbox"/> Anémie grave (Hb < 7 g/dl, hématocrite < 20%)	
<input type="checkbox"/> Autre :	

✱ Présence de complications résiduelles au jour 7?  Oui  Non

Si oui, préciser : .....

✱ Survenue d'effet(s) indésirable(s) lié(s) au MALACEF® ?  OUI\*  NON

Si oui, préciser :

.....  
 .....

**(\*Remplir également la fiche de déclaration d'effet indésirable)**

**ATU nominative**  
**MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable**  
**Fiche de fin de traitement 2/2**

**Relai par 2<sup>ème</sup> antipaludique :**

- Date : ...../...../.....
- Lequel : .....
- Posologie : .....
- Durée de traitement envisagée : .....

**Bilan de fin de traitement**

- Nombre de jours d'hospitalisation : .....
- Nombre de jours aux soins intensifs : .....
- Nombre de jours avant un résultat négatif au frottis (absence de parasites asexués) : .....
- Patient :  Vivant  Décédé date (J/M/A) : \_\_\_\_\_
- Sorti  de réanimation  de l'hôpital Date (J/M/A) : \_\_\_\_\_

**Médecin prescripteur**

Nom : .....

Service : .....

Hôpital/Adresse/Cachet:

◆ Date et Signature :

.....

.....

◆ Téléphone ..... ◆ Fax : .....

◆ e-mail : .....

**Merci de bien vouloir adresser la fiche de fin de traitement dans les 48 heures suivant la sortie du patient ou à la fin du traitement :**

- à l'Afssaps par fax au : 01 55 87 36 12 ou par mail : [atu@afssaps.sante.fr](mailto:atu@afssaps.sante.fr),
- et au Centre National de Référence du paludisme (site de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière) dans les meilleurs délais par fax au : 01 42 16 13 28.

## Fiche de suivi post-traitement

**ATU nominative**  
**MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable**  
**Fiche de suivi post-traitement 1/1**

**Identification du patient**

Nom (3 premières lettres) : ..... Prénom (2 premières lettres) : ..... ATU N°.....

Date de Naissance : ...../...../..... Poids : .....kg Sexe  M  F

**Bilan sanguin devant être réalisé à J3, J7, J14, J21 et J28 (cf Note d'Information Thérapeutique):**

**J3 : Date** ...../...../.....

Normal

Anormal  , précisez : .....

**J7 : Date** ...../...../.....

Normal

Anormal  , précisez : .....

**J14 : Date** ...../...../.....

Normal

Anormal  , précisez : .....

**J21 : Date** ...../...../.....

Normal

Anormal  , précisez : .....

**J28 : Date** ...../...../.....

Normal

Anormal  , précisez : .....

**En cas d'apparition d'une anémie, remplir la fiche de déclaration d'effet indésirable**

**Médecin prescripteur**

Nom : .....

Service : .....

Hôpital/Adresse/Cachet:

Date et Signature :

◆ Téléphone .....

◆ Fax : .....

◆ e-mail : .....

**Merci de bien vouloir adresser la fiche post traitement :**

- à l'Afssaps par fax au : 01 55 87 36 12 ou par mail : [atu@afssaps.sante.fr](mailto:atu@afssaps.sante.fr),
- et au Centre National de Référence du paludisme (site de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière) dans les meilleurs délais par fax au : 01 42 16 13 28.

# Fiche de Déclaration d'effets indésirables et/ou Notification de Grossesse

## DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

Ou Notification de grossesse survenant sous traitement par

**MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE**

*A envoyer par télécopie au CRPV dont vous dépendez géographiquement*

**IMMÉDIATEMENT POUR TOUT EFFET INDÉSIRABLE GRAVE OU INATTENDU**

PATIENT					
N° _____		N° antérieur en ATU nominative : .....			
nom : _____	prénom : _____	sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	taille (m) : .....	poids (kg) : .....	
date de naissance : _____		âge : .....	département de résidence : _____		
S'il s'agit d'un nouveau-né, les médicaments ont été pris : par le nouveau-né <input type="checkbox"/> , par la mère durant la grossesse <input type="checkbox"/> , lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> .					
ANTECEDENTS/ FACTEURS FAVORISANTS					
PRODUITS					
nom	voie	posologie	date de début <small>*y compris la période de traitement en ATU nominative</small>	date de fin	indication
1 MALACEF®					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					



**EFFET INDESIRABLE**

date de survenue : ----/-----/-----

durée de l'effet : -----

**NATURE ET DESCRIPTION DE L'EFFET : UTILISER LE CADRE CI-DESSOUS****GRAVITE : l'effet indésirable a-t-il été grave ?** non  oui  : **si oui, préciser la gravité :**

- décès
- mise en jeu du pronostic vital
- incapacité ou invalidité permanente
- hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

- cancer,  surdosage,  anomalie/ malformation congénitale

- nécessité d'une intervention pour prévenir un effet grave
- effet que vous jugez pertinent de déclarer car potentiellement grave

**EVOLUTION**

- guérison sans séquelle
- guérison avec séquelle(s)
- sujet non encore rétabli
- inconnue

- décès sans rapport avec l'effet indésirable
- décès auquel l'effet indésirable a pu contribuer
- décès dû à l'effet indésirable

***préciser la cause du décès dans le cadre ci-dessous*****DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE/ COMMENTAIRES**

**→ Si arrêt du MALACEF® , préciser :**

posologie au moment de l'arrêt (mg/j) : -----

disparition de l'effet indésirable  non  oui

Si oui, préciser le délai de disparition, le traitement correcteur éventuel ... :-----

**→ Si réintroduction du MALACEF® , préciser :**

date : -----/-----/-----

la posologie a-t-elle été modifiée ?  non  oui : si oui, à préciser : -----

réapparition de l'effet indésirable?  non  oui

commentaires :

Relation avec le traitement :

**EXAMENS DE LABORATOIRE** dans le cas d'anomalie (s) biologique(s)

Date	Type d'examen	Résultat

**Notification de grossesse**

Date du début de la grossesse ou DDR :

Date présumée de l'accouchement :

Arrêt du traitement :  non .  oui, à la date du : -----

Issue de la grossesse :

Coordonnées du médecin/du service qui suivra la patiente pour cette grossesse :

Médecin déclarant :

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

Nom :

Service :

Hôpital/ adresse :

CACHET :

Signature

## **Annexe E : Fiche de demande de stock de MALACEF®**

## DEMANDE DE STOCK D'URGENCE

**MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

### AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

Nombre de flacons de MALACEF®\* souhaité : .....

Je soussigné .....m'engage à :

- vérifier que le patient présente un accès grave de paludisme à *Plasmodium falciparum*, selon les critères établis dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique
- ne dispenser MALACEF® qu'au vu de la fiche de demande initiale remplie et signée par le médecin réanimateur en charge du patient,
- transmettre la fiche de demande initiale accompagnée de la demande d'ATU nominative à l'Afssaps,
- transmettre la fiche de demande initiale au Centre National de Référence du paludisme de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière,
- transmettre la fiche de fin traitement à l'Afssaps et au CNR.

NOM DE L'HOPITAL : .....

SERVICE UTILISATEUR : .....

NOM DU PHARMACIEN : .....

CACHET/SIGNATURE :

DATE :

\* MALACEF® est disponible auprès du laboratoire ACE Pharmaceuticals BV // ARTECEF BV, Schepenveld 41, NL-3891 ZK, Zeewolde, PO Box 1262, NL-3890 BB, Zeewolde PAYS-BAS.

Contact : Mr van Veldhuizen Tel : + 31.36.547 4090, Fax : + 31.36.522 9096