

## ATU NOMINATIVE

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

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

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

Version 5 – Novembre 2017

<p><b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Direction des médicaments anti-infectieux</b> 143/147 bd Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex Fax : 01.55.87.34.02 Tel : 01.55.87.36.24 Email : <a href="mailto:atuinfhep@ansm.sante.fr">atuinfhep@ansm.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@intspsl.aphp.fr">pierre.buffet@intspsl.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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).....	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	Quand déclarer ? .....	7
5.1.4	Comment déclarer ?.....	7
5.1.5	A qui déclarer ?.....	8
5.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients .....	8
5.3	Rôle de l'ANSM.....	8
5.4	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.....	24
	Annexe D : Fiches de suivi médical .....	26
	Fiche de demande initiale de traitement .....	27
	Fiche de Déclaration d'effets indésirables et/ou Notification de Grossesse .....	37
	Annexe E : Fiche de demande de stock de MALACEF®.....	41

# 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 reconstrôlent 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'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée par l'ANSM 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'ANSM, 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'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.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'ANSM<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'ANSM 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@ansm.sante.fr](mailto:atu@ansm.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'ANSM 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'ANSM.

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 6 mois à l'ANSM 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'ANSM, 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'ANSM<sup>4</sup> ou en faire la demande auprès de l'unité ATU de l'ANSM ou auprès du CNR de la Pitié Salpêtrière.

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

- Le formulaire 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'ANSM 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé**  
**Direction des médicaments anti-infectieux**  
143-147 boulevard Anatole France  
93285 Saint Denis Cedex  
Fax : 01.55.87.34.02 Tél. : 01.55.87.36.24  
mail : [atuinfhep@ansm.sante.fr](mailto:atuinfhep@ansm.sante.fr)

Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation nominative, l'ANSM 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'ANSM 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'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

---

<sup>4</sup> [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.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'ANSM 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'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) ainsi qu'au CNR du paludisme de la Pitié-Salpêtrière.

## 4.4 Rôle de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place ce PUT en collaboration avec les membres du CNR du paludisme. Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de MALACEF®. L'ANSM 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, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

#### 5.1.2 Que déclarer?

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

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

#### 5.1.3 Quand déclarer ?

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

#### 5.1.4 Comment déclarer ?

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

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

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

### **5.1.5 A qui déclarer ?**

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

## **5.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients**

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

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses (avérés ou potentiels).

### **Comment déclarer?**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, à l'aide du Guide d'utilisation<sup>5</sup> (cf. Annexe B) :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament<sup>1</sup> (cf. Annexe B)
- transmettre au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont dépend géographiquement le patient, et dont les coordonnées sont indiquées sur le formulaire.

## **5.3 Rôle de l'ANSM**

L'ANSM :

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

## **5.4 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.

---

<sup>5</sup> ces documents sont aussi disponibles sur le site de l'afssaps : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)



## **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°10058-03**

**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 et en 2015<sup>6</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>7</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 de plus de 20 kg est de 2,4 mg/kg à 0 heure, 12 heures et 24 heures, puis toutes les 24 heures. Un maximum de 9 doses, soit 7 jours de traitement complet pourra être administré.

Chez l'enfant de moins de 20 kg, la posologie recommandée est de 3 mg/kg par prise avec le même schéma d'administration.

##### *Relai per os :*

Le traitement par voie IV sera poursuivi tant que la voie orale ne sera pas possible ou chez un patient intubé ventilé.

Un relais par voie orale doit être débuté dès que possible et peut être envisagé après disparition des critères de gravité initiaux et si la prise orale est possible. Le nombre de doses habituelle est de 3 à 5 mais le traitement pourra être poursuivi selon l'état du patient (maximum 9 doses soit 7 jours de traitement complet). Le relais *per os* (traitement complémentaire complet) est obligatoire pour tout traitement et ce quel que soit le nombre de doses reçues de MALACEF®. Il a pour but d'éviter les recrudescences tardives.

Les médicaments antipaludiques pouvant être utilisés pour ce relai sont de préférence des bithérapies comprenant un dérivé d'artémisinine : l'artémether-luméfántrine ou la DHA-piperaquine et en cas de contre-indication à l'utilisation de la luméfántrine ou de la piperaquine, l'atovaquone-proguanil, ou la méfloquine.

Le relai peut s'effectuer à n'importe quel moment dans la journée faisant suite à la dernière injection de MALACEF® et selon le schéma posologique habituel du traitement de relais. Par souci de facilité de prise, le relai sera effectué afin de garantir des horaires compatibles avec le rythme de vie du patient.

##### Mode d'administration

<sup>6</sup> Guidelines for the treatment of malaria – 3rd edition, WHO 2015

<sup>7</sup> SPILF. Med Maladies Infect. 2008 ; 38 : 68-117.

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.

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.

Le contrôle parasitologique sera lui effectué à J3, J7 et J28 selon les recommandations en vigueur.

## **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**

Ce médicament peut être utilisé au cours de la grossesse au 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre et au cours de l'allaitement en cas de paludisme grave.

## **5. Effets indésirables**

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

- cutanés : exanthème, 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 survenant chez plus de 20% des patients traités et pouvant se manifester plusieurs jours après la fin du traitement.
  - 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**

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

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.

A remettre au patient avant toute prescription

### AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

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

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

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

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

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

**MALACEF®** est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

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

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

#### **Confidentialité**

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

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par MALACEF® est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

#### **2) Informations sur MALACEF® (notice destinée au patient)**

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter

## 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 (ANSM), 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**

Ce médicament peut être utilisé pendant la grossesse au 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre.

#### 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 de plus de 20 kg est : 2,4 mg/kg à 0 heure, 12 heures et 24 heures, puis toutes les 24 heures. Votre médecin pourra décider de prolonger votre traitement jusqu'à une durée totale de 7 jours maximum s'il le juge nécessaire.

Chez l'enfant de moins de 20 kg, la posologie recommandée est de 3 mg/kg par prise avec le même schéma d'administration.

*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 et peut être envisagé après 3 doses 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.

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

## Formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament : guide d'utilisation

**Vous avez pris un ou plusieurs médicaments et vous pensez que l'un d'entre eux peut être à l'origine d'une réaction non voulue (effet indésirable), pendant ou après votre traitement.**

**L'ANSM a mis en place un formulaire, pour vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation. Ce guide vous aidera à remplir le mieux possible ce formulaire. Une fois rempli, vous devrez l'envoyer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement, et dont les coordonnées sont indiquées au dos du formulaire.**

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

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

#### 1- Informations sur le(s) médicament(s) suspecté(s)

Donnez des informations aussi précises et complètes que possible.

##### - **Nom du médicament suspecté :**

Précisez le nom exact et complet du médicament que vous avez pris, tel qu'indiqué sur l'emballage, ainsi que son dosage et la forme sous laquelle il se présente (comprimé, sirop, suppositoire, poudre pour solution buvable etc.). Si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il ne sera pas possible d'évaluer le lien entre l'effet indésirable et le médicament. Le signalement ne sera pas pris en compte.

Par exemple : *Médoc 500 mg, comprimés*

##### - **N° de lot :**

Il s'agit d'un numéro figurant sur l'emballage du médicament, généralement à côté de la date de péremption, et qui permet de suivre le produit de sa fabrication jusqu'à son utilisation.

##### - **Mode d'utilisation et dose utilisée :**

Il est nécessaire d'indiquer la façon dont vous avez utilisé le médicament (médicament avalé, injecté, appliqué sur la peau, instillé dans l'œil...) ainsi que la posologie (par exemple, dose utilisée et nombre de prises par jour). Ceci, même s'il ne s'agit pas des conditions habituelles d'utilisation du médicament indiquées dans la notice ou prescrites par votre médecin.

##### - **Dates de traitement : début et fin d'utilisation**

Ces dates permettent d'estimer la durée d'utilisation du médicament. Certains effets indésirables ne se manifestent parfois qu'après une certaine durée de traitement. Si vous ne vous souvenez plus des dates exactes, mentionnez a minima la durée d'utilisation.

##### - **Motif de l'utilisation :**

Indiquez la raison (nature de la maladie, simple symptôme ou mesure de prévention) pour laquelle vous avez pris ce médicament.

- **Autres médicaments/produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) utilisés dans la période précédant la survenue de l'effet indésirable**, qu'il s'agisse de médicaments pris ponctuellement ou tous les jours, de médicaments prescrits par un médecin, de médicaments/produits achetés de votre propre initiative ou qui étaient déjà dans votre armoire à pharmacie :

Il est important de les citer parce que :

- l'interaction entre deux médicaments ou un médicament et un complément alimentaire est parfois à l'origine d'un effet indésirable ;

- le médicament suspecté n'est pas forcément le produit réellement responsable, même si celui-ci a déjà été incriminé pour les mêmes effets indésirables ;
- la connaissance des traitements que vous suivez permet également de mieux connaître votre état de santé général, ce qui est un paramètre important pour comprendre un effet indésirable.

## 2- Description de l'effet indésirable

- Utilisez l'encadré pour décrire les manifestations ressenties et leur évolution (par exemple : diminution, aggravation, disparition ou persistance). Efforcez-vous d'être très descriptif (exemple : des tâches rouges sur la peau, des démangeaisons, des fourmillements, des picotements etc.) ; ne désignez pas les manifestations par des termes médicaux ou sous la forme d'un diagnostic médical SAUF si le diagnostic a été clairement posé par votre médecin (exemple : ne dites pas que « vous avez eu un eczéma » si le médecin n'a pas donné ce diagnostic et même si vous pensez qu'il s'agit bien de cela.). Outre l'effet indésirable, il faut aussi décrire ses conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas etc.), les soins effectués pour le soulager, l'évolution etc. en étant si possible précis sur le déroulement des effets dans le temps.

Il est recommandé, si vous le pouvez, de joindre au formulaire de signalement tout élément supplémentaire permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...).

- Indiquez la date de survenue de l'effet indésirable

Il est important d'apprécier le délai entre l'administration du médicament et l'apparition des premières manifestations de l'effet indésirable. C'est pourquoi il vous est ensuite demandé d'indiquer le délai entre la première utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable, ou bien, si vous aviez déjà arrêté le traitement lorsque l'effet indésirable est apparu, le délai entre la dernière utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable.

- Durée de l'effet indésirable et évolution

L'évolution de l'effet indésirable est aussi un critère permettant de juger la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable. Il est donc utile de mentionner la durée des manifestations et leur évolution. Il est également important de signaler si vous avez arrêté le médicament ou non, et l'évolution constatée après l'éventuel arrêt du médicament (s'il s'agit d'un médicament que vous devez prendre tous les jours, n'arrêtez pas votre traitement sans consulter votre médecin).

- Conséquences sur la vie quotidienne

Il est également utile que vous précisiez si l'effet indésirable a eu des conséquences sur votre capacité à gérer vos tâches quotidiennes, à travailler, à sortir de chez vous, à mener une vie sociale normale etc.

- Si la personne présentant l'effet indésirable est un nouveau-né :

L'effet indésirable peut être lié à un médicament administré au nouveau-né lui-même ou utilisé par sa mère pendant la grossesse, ou encore lors de l'allaitement. Il est nécessaire de préciser dans quel cas de figure l'enfant a été exposé afin de réaliser une analyse adéquate.

## 3- Coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable et, le cas échéant, de la personne signalant l'effet indésirable (si le patient ne le signale pas lui-même)

Afin de recueillir les informations complémentaires nécessaires à la validation du signalement, vous devez indiquer vos nom et prénom. Néanmoins, sachez que ceux-ci seront considérés comme confidentiels et que seuls vos initiales, âge et sexe seront enregistrés dans la base de données nationale. Ces informations serviront uniquement à vous contacter si besoin (exemple : informations manquantes) ou à vous identifier auprès du professionnel de santé dont vous aurez indiqué les coordonnées. Dans cette perspective, votre date de naissance ou votre âge, votre sexe, ainsi que votre code postal, sont des informations indispensables.

## 4- Coordonnées du médecin ayant constaté l'effet indésirable, du médecin traitant de la personne ayant présenté l'effet indésirable ou encore de tout autre professionnel de santé pouvant confirmer la survenue de l'effet indésirable

Si le médecin qui a prescrit le médicament suspecté n'est pas le même que celui qui a pris en charge l'effet indésirable, ce sont les coordonnées de ce dernier qu'il faut donner en priorité.

Les coordonnées du professionnel de santé sont également considérées comme confidentielles et ne sont donc pas enregistrées dans la base de données nationale.

Date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

- Ce formulaire est destiné à recueillir des informations sur tout effet indésirable (c'est-à-dire toute manifestation nocive non voulue), que vous suspectez d'être lié à la prise d'un médicament.
- Il est fortement recommandé de vous rapprocher du professionnel de santé qui a prescrit ou conseillé le médicament, ou encore de celui qui a constaté l'effet indésirable, ceci pour l'informer de votre démarche et, le cas échéant, qu'il puisse confirmer l'effet indésirable et vous conseiller sur la conduite à tenir.
- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'effet indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit effet.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement (coordonnées au verso).
- Afin que votre signalement puisse être évalué au mieux, il est important d'y joindre toute copie de pièce médicale se rapportant à l'effet indésirable (résultats d'examens, compte rendu d'hospitalisation etc.).
- Il est important d'indiquer au verso de cette fiche les coordonnées du professionnel de santé, que le CRPV, s'il le juge utile, pourra contacter pour obtenir des informations médicales complémentaires nécessaires au traitement de votre signalement.

**MEDICAMENT SUSPECTE <sup>1</sup>**

Nom	N° lot	Mode d'utilisation (voie nasale, application sur la peau...)	Dose utilisée /jour	Début d'utilisation (jj/mm/aa)	Fin d'utilisation (jj/mm/aa)	Motif de l'utilisation

**AUTRE(S) MEDICAMENT(S) UTILISE(S) SIMULTANEMENT <sup>1</sup>**


*1 : si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une feuille annexe*

**EFFET(S) INDESIRABLE(S)**

**Description de l'effet indésirable et de son évolution :**



**Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance :**

Département de résidence	Adresse CRPV	Adresse e-mail
02, 60, 80	AMIENS : CRPV CHU Hôpital Sud 80054 Amiens	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr">pharmacovigilance@chu-amiens.fr</a>
49, 53, 72	ANGERS : CRPV CHRU 4, rue Larrey 49033 Angers Cedex 1	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-angers.fr">pharmacovigilance@chu-angers.fr</a>
25, 39, 70, 90	BESANCON : CRPV CHR 2, Place St-Jacques Bt L 25030 Besançon Cedex	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-besancon.fr">pharmacovigilance@chu-besancon.fr</a>
24, 33, 40, 47, 64, 97, 98	BORDEAUX : CRPV Hôpital Pellegrin 33076 Bordeaux Cedex	<a href="mailto:pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr">pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr</a>
29, 56	BREST : CRPV CHU Hôpital de la Cavale Blanche Bd Tanguy Prigent 29609 Brest Cedex	<a href="mailto:crpv.brest@chu-brest.fr">crpv.brest@chu-brest.fr</a>
14, 50, 61	CAEN : CRPV CHRU Avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen Cedex	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-caen.fr">pharmacovigilance@chu-caen.fr</a>
03, 15, 43, 63	CLERMONT-FERRAND : CRPV CHU 58, rue Montalembert BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr">pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr</a>
21, 58, 71, 89	DIJON : CRPV Pôle des Pathologies lourdes-Vigilances 10, Bd Maréchal de Lattre de Tassigny BP 77908 21079 Dijon Cedex	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-dijon.fr">pharmacovigilance@chu-dijon.fr</a>
38	GRENOBLE : CRPV CHRU BP 217 38043 Grenoble Cedex	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-grenoble.fr">pharmacovigilance@chu-grenoble.fr</a>
59, 62	LILLE : CRPV CHRU Place de Verdun 59045 Lille Cedex	<a href="mailto:crpv@chru-lille.fr">crpv@chru-lille.fr</a>
19, 23, 36, 87	LIMOGES : CRPV CHRU 2, av. Martin Luther King 87042 Limoges Cedex	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr">pharmacovigilance@chu-limoges.fr</a>
01, 07, 26, 69, 73, 74	LYON : CRPV 162, av. Lacassagne Bt A 69424 Lyon Cedex 3	<a href="mailto:thierry.vial@chu-lyon.fr">thierry.vial@chu-lyon.fr</a>
04, 2A, 2B, 13, 84	MARSEILLE : CRPV Hôpital Salvator 249, Bd Ste-Marguerite BP 51 13274 Marseille Cedex 9	<a href="mailto:marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr">marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr</a>
11, 30, 34, 48, 66	MONTPELLIER : CRPV Hôpital Lapeyronie 371, av. du Doyen G.Giraud 34295 Montpellier Cedex 5	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr">pharmacovigilance@chu-montpellier.fr</a>
54, 55, 57, 88	NANCY : CRPV Hôpital Central 29, av. Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 NANCY Cedex	<a href="mailto:crpv@chu-nancy.fr">crpv@chu-nancy.fr</a>
44, 85	NANTES : CRPV CHR Hôtel-Dieu 9, quai Moncoustu 44093 Nantes Cedex 01	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr">pharmacovigilance@chu-nantes.fr</a>
05, 06, 83, MONACO	NICE : CRPV Hôpital de Cimiez 4, av. Reine Victoria BP 1179 06003 Nice Cedex 1	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr">pharmacovigilance@chu-nice.fr</a>
75 (1, 14, 15, 16), 92	PARIS HEGP : CRPV HEGP 20-40, rue Leblanc 75908 Paris Cedex 15	<a href="mailto:crpv.hegp@egp.aphp.fr">crpv.hegp@egp.aphp.fr</a>
77, 94	PARIS HENRI MONDOR : CRPV Hôpital Henri Mondor 51, av. Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil Cedex	<a href="mailto:pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr">pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr</a>
75 (2, 9, 10, 17, 18, 19), 78, 95	PARIS FERNAND-WIDAL : CRPV Hôpital Fernand Widal 200, rue du faubourg St-Denis 75475 Paris Cedex 10	<a href="mailto:pharmacovigilance.fwd@lrb.ap-hop-paris.fr">pharmacovigilance.fwd@lrb.ap-hop-paris.fr</a>
75 (5, 8, 13), 28	PARIS PITIE-SALPETRIERE : CRPV CHU Pitié-Salpêtrière 47, Bd de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13	<a href="mailto:pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr">pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr</a>

<b>75 (3, 4, 11, 12, 20), 93</b>	<b>PARIS SAINT-ANTOINE</b> : CRPV CHU St-Antoine 184, rue du faubourg St-Antoine 75571 Paris Cedex 12	<a href="mailto:michel.biour@chusa.jussieu.fr">michel.biour@chusa.jussieu.fr</a>
<b>75 (6, 7), 91</b>	<b>PARIS SAINT-VINCENT DE PAUL</b> : CRPV Gpe Hospitalier Cochin – St-Vincent de Paul 82, av. Denfert Rochereau 75014 Paris	<a href="mailto:pvigilance.bavoux@svp.ap-hop-paris.fr">pvigilance.bavoux@svp.ap-hop-paris.fr</a>
<b>16, 17, 79, 86</b>	<b>POITIERS</b> : CRPV CHRU Pav.Le Blaye Secteur Nord N°6 BP 577 86021 Poitiers Cedex	<a href="mailto:pharmaco.clin@chu-poitiers.fr">pharmaco.clin@chu-poitiers.fr</a>
<b>8, 10, 51, 52</b>	<b>REIMS</b> : CRPV Hôpital Robert Debré Av. du Général Koenig 51092 Reims Cedex	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-reims.fr">pharmacovigilance@chu-reims.fr</a>
<b>22, 35</b>	<b>RENNES</b> : CRPV CHRU 2, rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes Cedex 9	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr">pharmacovigilance@chu-rennes.fr</a>
<b>27, 76</b>	<b>ROUEN</b> : CRPV CHU Hôpital Charles Nicolle 76031 Rouen Cedex	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr">pharmacovigilance@chu-rouen.fr</a>
<b>42</b>	<b>SAINT-ETIENNE</b> : CRPV CHU Hôpital Nord Bt A Niv.0 42055 Saint-Etienne Cedex 02	<a href="mailto:pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr">pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr</a>
<b>67, 68</b>	<b>STRASBOURG</b> : CRPV Hôpital Civil 1, place de l'Hôpital BP 426 67091 Strasbourg Cedex	<a href="mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr">pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr</a>
<b>9, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82</b>	<b>TOULOUSE</b> : CRPV CHU Faculté de Médecine 37, allées Jules Guesde 31000 Toulouse	<a href="mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr">pharmacovigilance.toulouse@cict.fr</a>
<b>18, 37, 41, 45</b>	<b>TOURS</b> : CRPV CHRU 2, Bd Tonnellé 37044 Tours Cedex 09	<a href="mailto:crpv@chu-tours.fr">crpv@chu-tours.fr</a>

**NB** : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'effet indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), rubrique « Activités », sous-rubrique « Pharmacovigilance ».

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

Formulaire disponible sur le site internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)



## DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

Tous les champs sont obligatoires. Veillez à la lisibilité des informations.

Document à faxer à l'ANSM, à la direction concernée.

Pour garantir le traitement de votre demande dans les meilleurs délais, utilisez ce formulaire électronique disponible sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

Onco/Hémato/Néphro	01 55 87 34 52	Cardio/Endocrino/Gynéco/Uro	01 55 87 30 53
Neuro/Psy/Antalgie/Rhumato/Pneumo/ORL/Oph	01 55 87 33 32	Anti-infectieux/Gastro-Hépat/Dermato/Mal.métab.rares	01 55 87 34 02
Médicaments Dérivés du Sang (MDS) et analogues recombinants/immunosérums/vaccins			01 55 87 34 92

<p><b>► Patient</b></p> <p>NOM (3 prem. lettres) <input style="width: 50px;" type="text"/>      PRENOM (2 prem. lettres) <input style="width: 50px;" type="text"/></p> <p>Date de naissance(JJ/MM/AAAA) <input style="width: 100px;" type="text"/></p> <p>Poids <input style="width: 50px;" type="text"/>      Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <hr/> <p><b>► Médicament demandé</b></p> <p>NOM/DCI <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Forme et dosage <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Posologie <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Durée demandée <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Association thérapeutique prévue ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, laquelle <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/></p> <hr/> <p><b>► Informations supplémentaires en cas de renouvellement</b></p> <p>Date de début du traitement (JJ/MM/AAAA) <input style="width: 100px;" type="text"/></p> <p>Données relatives à l'efficacité du traitement instauré</p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div> <p>Des effets indésirables ont-ils été observés ?</p> <p><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui ► Précisez (nature, intensité, durée...)</p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div> <p>Si oui, avez-vous déclaré cet effet indésirable ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a></p>	<p><b>► Indication/Pathologie/Domaine thérapeutique pour lesquels est demandée l'ATU</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 80px; width: 100%;"></div> <p><b>► Justification de la demande</b> (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, ...) Joindre toutes pièces utiles.</p> <div style="border: 1px solid black; height: 150px; width: 100%;"></div>
<p><b>Partie réservée au au médecin prescripteur</b></p> <p>NOM <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>      Service <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Tél <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>      Date, signature et cachet</p> <p>Fax <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Email <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/></p> <p><small>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'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.</small></p>	<p><b>Partie réservée au pharmacien de l'établissement de Santé</b></p> <p>NOM <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>      Date, signature et cachet</p> <p>Tél <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Fax <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Email <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Initiation</p> <p><input type="checkbox"/> Renouvellement ► n° ATU précédente <input style="width: 50px;" type="text"/></p>

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament 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.

## 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 :  
 (plusieurs choix possibles)

Test de diagnostic rapide (TDR)

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 <b>2 <input type="checkbox"/> Convulsions répétées</b> : au moins 2 par 24 h	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>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"/> Purpura Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/>
<b>6 <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>7 <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>8 <input type="checkbox"/> Hypoglycémie</b> : glycémie < 2,2 mmol/l	Glycémie (avant traitement) : .....(g/l ou mmol/l)
<b>9 <input type="checkbox"/> Acidose :</b> <input type="checkbox"/> bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l <input type="checkbox"/> acidémie avec PH < 7,35 <b>10 <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 <b>11 <input type="checkbox"/> Toute hyperlactatémie</b>	pH : ..... HC03- : .....mmol/l Diurèse (ml/24h) : ..... Créatininémie (micromol/l) : ..... Urée sanguine (mmol/l) : ..... Lactates (mmo/l) : .....
<b>12 <input type="checkbox"/> Hyperparasitémie</b> : > 4% (Adulte) > 10% (Enfant)	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**

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

**Traitements antérieurs**

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

- \*Chimioprophylaxie 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 :**

- 2,4 mg/kg H0, H12, H24, H48, H72  
 3 mg/kg H0, H12, H24, H48, H72 (enfant < 20 kg)

**Je soussigné Dr \_\_\_\_\_ m'engage à fournir à l'ANSM 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**

**Nom :** .....  
**Service :** .....  
 .....  
 .....  
**Tél :** .....  
**mail :** .....  
 .....  
 Date et signature

**Pharmacien**

**Nom :** .....  
**Nombre de flacons délivrés :** .....  
**Date/heure :** .....  
 .....  
 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé**

**Direction des médicaments anti-infectieux**

143, 147 boulevard Anatole France  
 93285 Saint Denis Cedex  
 Fax : 01.55.87.34.02 Tél. : 01.55.87.36.24

**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 :**

Voie orale impossible

Autre, précisez : .....

**Posologie envisagée :**

2,4 mg/kg/jour ou  3 mg/kg/jour (enfant < 20 kg)

**Durée envisagée :** .....(maximum 7 jours de traitement au total)

**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 nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé  
Direction des médicaments anti-infectieux**

143, 147 boulevard Anatole France  
93285 Saint Denis Cedex  
Fax : 01.55.87.34.02 Tél. : 01.55.87.36.24

**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 :mol/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 (HCO3 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'ANSM par fax au : 01 55 87 34.02 ou par mail : [atuinfhep@ansm.sante.fr](mailto:atuinfhep@ansm.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'ANSM par fax au : 01 55 87 34.02 ou par mail : [atuinfhep@ansm.sante.fr](mailto:atuinfhep@ansm.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'ANSM,
- 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'ANSM et au CNR.

NOM DE L'HOPITAL : .....

SERVICE UTILISATEUR : .....

NOM DU PHARMACIEN : .....

CACHET/SIGNATURE :

DATE :

Fiche dûment remplie, datée et signée à transmettre par fax à l'ANSM (n° 01 55 87 34 02) pour toute demande d'autorisation de stock de MALACEF.

\* 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