

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION  
DITE DE COHORTE**

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

**QIZENDAY 100mg, gélule  
Biotine**

**Octobre 2018**

<p><b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b></p> <p><b>ATU</b></p> <p><b>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</b></p> <p><b>Tél : 33 (0)1 55 87 34 30 Fax: 33 (0)1 55 87 31 85 mail : neurho@ansm.sante.fr</b></p>	<p><b>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte</b></p> <p><b>MEDDAY PHARMACEUTICALS SA</b> 24-26 RUE DE LA PEPINIÈRE 75008 PARIS</p> <p><b>Laboratoire Exploitant</b></p> <p><b>MEDDAY PHARMACEUTICALS SA</b> 24-26 RUE DE LA PEPINIÈRE 75008 PARIS</p> <p><b>Cellule ATU QIZENDAY</b> N° vert : 0800 000 529 Fax : +33(0)1 85 08 02 23 Mail : <a href="mailto:atu-qizenday@medday.fr">atu-qizenday@medday.fr</a></p>
---	--

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	4
1.3	Information des patients	4
<b>2</b>	<b>MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS</b>	<b>4</b>
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1	Formalités avant tout traitement	Erreur ! Signet non défini.
2.1.2	Suivi médical des patients	Erreur ! Signet non défini.
2.1.4	Arrêt de traitement	6
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	6
2.3	Rôle du laboratoire	6
<b>3</b>	<b>PHARMACOVIGILANCE</b>	<b>7</b>
3.1	Rôle des professionnels de santé	7
3.1.1	Qui déclare ?	7
3.1.2	Que déclarer ?	7
3.1.3	Quand déclarer ?	7
3.1.4	Comment déclarer ?	7
3.1.5	A qui déclarer ?	7
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	7
3.3	Rôle du laboratoire	7
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont PHARMA BLUE a connaissance	8
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	8
3.4	Rôle de l'ANSM	8
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	8
<b>4</b>	<b>ATU NOMINATIVES</b>	<b>9</b>
	<b>ANNEXE A : RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)</b>	<b>11</b>
	<b>ANNEXE B : NOTE D'INFORMATION DESTINÉE AU PATIENT</b>	<b>20</b>
	<b>ANNEXE C : FICHE DE DEMANDE DE PROTOCOLE D'UTILISATION THÉRAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS</b>	<b>31</b>
	<b>ANNEXES D : FICHES DE SUIVI MÉDICAL</b>	<b>33</b>
	<b>ANNEXE E : BORDEREAU DE COMMANDE</b>	<b>47</b>

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 1<sup>er</sup> juin 2016 une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1<sup>o</sup> du Code de la santé publique) à Medday Pharmaceuticals pour QIZENDAY (biotine) 100mg, gélule, exploitée par MedDay Pharmaceuticals.

L'efficacité et la sécurité de ce médicament ont été évaluées au cours de 2 études cliniques :

- Etude MD1003CT 2013-02 MS-SPI (EudraCT N°2013-002113-35): « Effect of MD1003 in spinal progressive multiple sclerosis: a pivotal randomized double masked placebo controlled study »
- Etude MD1003CT 2013-01 MS-ON (EudraCT n°2013-002112-27): « Effect of MD1003 in chronic optic neuropathies related to progressive multiple sclerosis: a pivotal randomized double masked placebo controlled study ».

MedDay a déposé une demande d'AMM auprès de l'EMA le 28 juillet 2016 pour QIZENDAY® dans l'indication « formes progressives primaires ou secondaires de sclérose en plaques (SEP) chez l'adulte ». Lors de l'évaluation de cette demande, le CHMP a considéré qu'il ne pouvait pas conclure à un rapport bénéfice/risque favorable au motif, d'une part que les données d'efficacité n'étaient pas suffisamment robustes et que les résultats de l'étude SPI2 en cours étaient nécessaires, et d'autre part que des incertitudes relatives à la base de données de sécurité du produit n'avaient pas été levées.

## 1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

### 1.2.1 Généralités

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

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

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

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

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

**En l'état actuel des données, suite à la conclusion de l'Agence Européenne que le bénéfice risque était négatif et au retrait de la demande par la firme, dans l'attente des résultats d'une étude en cours les inclusions sont arrêtées. Une poursuite du traitement peut être envisagée uniquement chez les patients qui ont présenté une amélioration clinique appréciée après un traitement d'une durée d'un an et en l'absence de problème de tolérance. En l'absence d'amélioration clinique, le traitement sera arrêté.**

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

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

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

MEDDAY a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

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

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

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

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

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

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

## 1.3 Information des patients

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

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

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

QIZENDAY est indiqué chez les adultes dans le traitement de la sclérose en plaques : formes progressives primaires ou secondaires (sans poussée depuis au moins 1 an).

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

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

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

Il n'y aura pas de nouvelles inclusions de patients dans l'ATUc Qizenday à compter du 01/10/ 2018.

## **2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur**

### **2.1.1 Visites de suivi**

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement
- recherche la survenue d'effets indésirables, remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Annexes D5), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexes D4), le cas échéant,
- établit une ordonnance de QIZENDAY,
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexes D2),
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexes D3), le cas échéant.

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

## 2.1.2 Arrêt de traitement

Le traitement sera poursuivi uniquement chez les patients qui présentent une amélioration clinique et en l'absence de problème de tolérance. En l'absence d'amélioration clinique, le traitement devra être arrêté. Cette amélioration est appréciée après une durée de traitement d'un an.

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D5). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie (D4).

Ces fiches sont adressées sans délai à la cellule ATU QIZENDAY.

## 2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande à la cellule ATU QIZENDAY un PUT de QIZENDAY, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire.

Le pharmacien envoie systématiquement les fiches de suivi du traitement complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient à l'adresse suivante :

Cellule ATU QIZENDAY N° vert : 0800 000 529 Fax : +33(0)1 85 08 02 23 Mail : <a href="mailto:atu-Qizenday@medday.fr">atu-Qizenday@medday.fr</a>
--

Le pharmacien assure une dispensation pour trois mois de QIZENDAY sur prescription du médecin. Les fiches de déclaration d'effets indésirables du PUT doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

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

## 2.3 Rôle du laboratoire

MEDDAY par l'intermédiaire de la cellule ATU QIZENDAY :

- fournit un exemplaire de ce PUT aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place.

- réceptionne toutes les fiches de demande de suivi dans le cadre de l'ATU de cohorte.

- honore, dès réception, les commandes émanant du pharmacien hospitalier pour les patients inclus dans l'ATU de cohorte.

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance

- respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,

- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Toulouse chargé du suivi national,

- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse, tous les six (6) mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,

- rédige tous les six (6) mois, un résumé de ces rapports et le diffuse, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

### 3 PHARMACOVIGILANCE

#### 3.1 Rôle des professionnels de santé

##### 3.1.1 Qui déclare ?

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

##### 3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, 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 également à signaler.

##### 3.1.3 Quand déclarer ?

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

##### 3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables ou de la fiche de suivi (cf. Annexes D5).

En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D3).

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes D4).

##### 3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à :

Cellule ATU QIZENDAY N° vert : 0800 000 529 Fax : +33(0)1 85 08 02 23 Mail : <a href="mailto:atu-qizenday@medday.fr">atu-qizenday@medday.fr</a>
--

#### 3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

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

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

##### Comment déclarer ?

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

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

#### 3.3 Rôle du laboratoire

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

MEDDAY collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

### **3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont MEDDAY a connaissance**

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

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

A noter que depuis novembre 2017, les cas non graves survenus en France ou dans les autres pays de l'Union Européenne sont aussi à transmettre à EudraVigilance dans les 90 jours.

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

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

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

### **3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM**

MEDDAY établit tous les six (6) mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de QIZENDAY, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par MEDDAY tous les six (6) mois à l'ANSM par courrier et par mail ([neurho@ansm.sante.fr](mailto:neurho@ansm.sante.fr)) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, MEDDAY transmet tous les 6 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

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

## **3.4 Rôle de l'ANSM**

L'ANSM :

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

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

Le CRPV de Toulouse est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec QIZENDAY.



Il est destinataire (via la cellule ATU QIZENDAY) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents. Il peut demander à MEDDAY de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

#### **4 ATU nominatives**

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

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

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

<p>ANSM Autorisations temporaires d'utilisation 143-147 bd Anatole France - 93285 Saint Denis cedex Tel : 33(0) 1 55 87 34 30 - Fax : 33(0) 1 55 87 36 12 Mail : atu@ansm.sante.fr</p>
--

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

## **ANNEXES**

**Annexe A** : Résumé des caractéristiques du produit

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

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

**Annexes D** : Fiches de suivi médical :

- D1 : fiche inactive
- D2 Fiche de suivi de traitement
- D3 Fiche d'arrêt de traitement
- D4 Fiche de signalement de grossesse
- D5 Fiche de déclaration d'effet indésirable

**Annexe E** : Bordereau de commande

## Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

QIZENDAY 100 mg, gélule

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Biotine ..... 100 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule en hypromellose (hydroxypropyl méthylcellulose), d'origine végétale, de taille 1, corps blanc opaque et tête vert opaque, « medDay » imprimé sur le corps.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

QIZENDAY est indiqué chez les adultes dans le traitement de la sclérose en plaques : formes progressives primaires ou secondaires (sans poussée depuis au moins 1 an).

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

QIZENDAY doit être prescrit et supervisé par un neurologue spécialiste de la prise en charge de la sclérose en plaques.

##### Posologie

La dose recommandée est d'une gélule (100 mg) administrée trois fois par jour (dose quotidienne totale de 300 mg). Il est recommandé de prendre une gélule matin, midi et soir.

En cas d'oubli d'une prise, il ne faut pas doubler la dose à la prise suivante.

En cas de vomissement dans la ½ heure suivant une prise, une autre gélule peut être prise.

##### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de QIZENDAY dans la population pédiatrique dans l'indication des formes progressives de sclérose en plaques.

##### Insuffisants rénaux

La sécurité et l'efficacité de QIZENDAY chez les insuffisants rénaux n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. La biotine étant principalement excrétée dans l'urine, un risque d'accumulation ne peut être exclu chez ces patients. La prise de QIZENDAY n'est pas recommandée chez les patients insuffisants rénaux.

##### Insuffisants hépatiques

La sécurité et l'efficacité de QIZENDAY chez les insuffisants hépatiques n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### Mode d'administration

Voie orale.

Les patients ne doivent ni mâcher ni croquer les gélules.

Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau, le patient étant assis ou en position debout.

QIZENDAY peut être pris à jeun ou avec de la nourriture.

### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Dosage de biomarqueurs par immuno-essais

Une attention particulière doit être portée aux patients nécessitant un diagnostic ou un suivi par des dosages de biomarqueurs spécifiques. En effet, la biotine peut fausser les résultats d'immunoessais dont la méthode est basée sur une interaction avec la biotine (liaison biotine/streptavidine). Les immunoessais concernés comprennent notamment les dosages pour le diagnostic et le suivi de pathologies cardiovasculaires, endocriniennes, tumorales, infectieuses, le diagnostic étiologique d'anémie ou de l'infertilité, l'exploration des troubles du métabolisme osseux ou d'un syndrome inflammatoire. Certaines méthodes d'immunohistochimie utilisées en anatomie pathologique peuvent également être faussées.

#### Diabète

Au cours des études cliniques avec QIZENDAY, un patient atteint de diabète de type I a présenté des épisodes d'hypoglycémie un an après avoir débuté le traitement par QIZENDAY. Ces épisodes ont cessé à l'arrêt de QIZENDAY et sont réapparus lors des tentatives de réintroduction. Une influence de QIZENDAY sur l'effet de l'insuline ne peut être exclue et la dose d'insuline doit être éventuellement adaptée en fonction de la surveillance renforcée de la glycémie.

#### Epilepsie

Il existe un risque potentiel de convulsions, chez les patients qui ont des antécédents de convulsions, qui sont sous traitement antiépileptique ou connu pour abaisser le seuil épiléptogène.

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

#### Aggravation de la maladie

Dans le cadre de l'ATUc quelques cas d'aggravation clinique ou radiologique de la maladie, avec ou sans poussée, ont été rapportés sous QIZENDAY avec des délais de survenue variables (10 jours à 1 an). Pour certains patients, l'arrêt du traitement a permis une amélioration des signes neurologiques ou un retour à l'état antérieur. Chez les patients dont la maladie s'aggrave sous QIZENDAY la poursuite du traitement devra donc être reconsidérée et le traitement arrêté.

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

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec QIZENDAY.

Les résultats d'études in vitro sur des cytochromes P450 (CYPs) ont démontré que la biotine n'était pas métabolisée par les principaux CYPs impliqués dans le métabolisme de médicaments. De plus, la biotine, ainsi que son métabolite principal, la bisnorbiotine, ne sont pas inducteurs des CYP1A2, 2B6 et 3A4, ni inhibiteurs des CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4/5. Aucune interaction médicamenteuse n'est attendue in vivo entre la biotine ou la bisnorbiotine et des inducteurs, inhibiteurs ou substrats des CYPs.

Les résultats d'études d'interactions in vitro de la biotine et de la bisnorbiotine avec les principaux transporteurs d'efflux (P-gP, BCRP, BSEP, MATE1, et MATE2K) et d'influx (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 et OCT2) de médicaments ont démontré que la biotine et la bisnorbiotine n'étaient pas des substrats ou inhibiteurs de ces transporteurs. Aucune interaction médicamenteuse n'est attendue in vivo entre la biotine ou la bisnorbiotine et les substrats de ces transporteurs.

D'éventuelles interactions médicamenteuses ont été rapportées dans la littérature avec des produits qui utilisent le même transporteur multi-vitaminique sodium-dépendant (SMVT) que la biotine.

L'utilisation au long cours de certains traitements antiépileptiques (carbamazépine, oxacarbazépine, primidone, valproate semi-sodique) a été rapportée à des concentrations plasmatiques endogènes de biotine réduites.

Aucune information n'est disponible sur un traitement concomitant avec d'autres médicaments ou suppléments vitaminés contenant de la biotine. Cependant, les risques sont considérés comme négligeables étant donné la faible teneur en biotine de ces médicaments ou suppléments.

#### **Interférence avec certaines analyses de laboratoire**

Lors des études cliniques, des cas d'hyperthyroïdie biologique ont été signalés sous traitement avec QIZENDAY. Cependant, l'interprétation de cette manifestation a été généralement biaisée par la méthode de dosage utilisée pour déterminer les taux d'hormones thyroïdiennes ou de TSH. Par conséquent, le diagnostic d'hyperthyroïdie chez un patient recevant du QIZENDAY ne peut être porté que sur des dosages hormonaux réalisés selon une méthode sans interférence de la biotine.

Certaines analyses de laboratoire peuvent être faussées par le traitement par fortes doses de biotine, comme celles contenues dans QIZENDAY. Il s'agit de tous les tests utilisant des anticorps ou des antigènes biotinylés, notamment certains dosages de marqueurs d'anémie, cardiaques, de fertilité, de grossesse, hormonaux, tumoraux, du métabolisme osseux et de l'inflammation, certaines recherches d'antigènes et d'anticorps de maladies infectieuses virales, certains examens d'anatomie et cytologie pathologiques.

- Pour toute prescription de prélèvement pour analyse chez un patient traité par QIZENDAY : il est impératif d'informer le laboratoire (par exemple en le précisant sur l'ordonnance) que la biotine interfère avec les méthodes de dosage par immunoessai.
- Devant tout résultat d'analyse biologique chez un patient traité par QIZENDAY et en particulier si ce résultat est anormal : il est impératif de contacter le laboratoire afin de vérifier si le traitement par fortes doses de biotine interfère ou non sur la méthode de dosage utilisée par ce laboratoire.
- En cas de test anormal avec suspicion d'interférence liée à la biotine, il convient de contrôler le dosage dans un laboratoire utilisant une autre méthode de dosage ou bien de refaire le test après arrêt du traitement pendant une semaine minimum.
- Attention, les tests suivants parfois demandés en situation d'urgence peuvent être perturbés par la biotine (valeurs faussement élevées ou faussement basses selon le test) :  $\beta$ HCG, CPK, CPK-MB, troponine, cortisolémie, TSH, sérologie HIV, D-dimères.

Il est important d'informer le patient et son accompagnant du risque d'interférence avec les analyses de laboratoire, et de lui recommander vivement de porter à tout moment la carte patient fournie dans la boîte de QIZENDAY. En situation d'urgence, cette carte doit être présentée à tous les professionnels de santé.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la biotine à la dose de 300 mg par jour chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal, notamment chez la lapine gestante, ont mis en évidence des malformations fœtales (voir rubrique 5.3).

QIZENDAY est par conséquent contre-indiqué pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Les hommes traités par QIZENDAY ayant une partenaire susceptible de procréer doivent utiliser une méthode de contraception.

Si une patiente traitée par QIZENDAY envisage une grossesse, ou en cas de grossesse le traitement doit être interrompu.

##### **Allaitement**

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion dans le lait maternel de la biotine, et de ses métabolites, lorsqu'elle est administrée à la dose de 300 mg par jour.

Chez le rat, aucun effet sur le développement pré- et post-natal n'a été observé avec la biotine (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

QIZENDAY est contre-indiqué pendant l'allaitement.

##### **Fertilité**

Il n'existe pas de donnée sur les effets de la biotine sur la fertilité humaine.

Chez le rat, aucun effet sur l'accouplement et la fertilité n'a été observé avec la biotine (voir rubrique 5.3).

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

Il n'existe pas de données sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lors du traitement avec QIZENDAY.

## 4.8. Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de QIZENDAY a été évalué lors de deux études cliniques randomisées en double insu, contrôlées contre placebo, avec une extension en phase ouverte. L'une de ces études a évalué QIZENDAY chez des patients atteints de sclérose en plaques progressive avec paraparésie, et la seconde chez des patients atteints de sclérose en plaques (progressive ou récurrente rémittente) avec neuropathie optique chronique.

Au cours des deux études randomisées en double insu, contrôlées contre placebo (n = 168 pour QIZENDAY et n = 79 pour le placebo), 79,2% des patients du groupe QIZENDAY ont présenté au moins un événement indésirable comparé à 82,3% des patients du groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>5% des patients) dans le groupe QIZENDAY, considérés comme liés ou non au traitement, ont été : nasopharyngite (7,7% sous QIZENDAY, 5,1% sous placebo), infection urinaire (8,3% sous QIZENDAY, 8,9% sous placebo), aggravation des signes et symptômes de la sclérose en plaques (8,3% sous QIZENDAY, 10,1% sous placebo) et poussée de sclérose en plaques (8,3% sous QIZENDAY, 6,3% sous placebo).

## Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe	Effet indésirable	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie <sup>a</sup>	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutanéomuqueux <sup>b</sup>	Peu fréquent
	Bulles <sup>b</sup>	Peu fréquent
	Eczéma <sup>b</sup>	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myopathie <sup>c</sup>	Peu fréquent

<sup>a</sup> Au cours de la phase ouverte des études, un patient (0,4%) souffrant d'un diabète insulino-dépendant a présenté des épisodes d'hypoglycémie environ 1 an après l'initiation de QIZENDAY.

<sup>b</sup> Au cours du traitement par QIZENDAY dans la phase en double insu, un patient (0,6%) a présenté un rash cutanéomuqueux, un patient (0,6%) a présenté un érythème bulleux, et un patient (0,6%) a présenté un eczéma. Aucun patient du groupe placebo n'a présenté ces réactions.

<sup>c</sup> Au cours de la phase ouverte des études, un patient (0,4%) a présenté une myopathie 5 mois après l'initiation de QIZENDAY. Les signes ont régressé à l'arrêt du traitement.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

## **4.9. Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des études cliniques avec QIZENDAY.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : vitamines, autres préparations vitaminiques non associées**

**Code ATC : A11HA05**

#### **Mécanisme d'action**

La biotine est un co-enzyme de plusieurs carboxylases indispensable à la synthèse de l'énergie dans les mitochondries et c'est aussi un coenzyme pour la synthèse d'acides gras. Les carboxylases mitochondriales biotine-dépendantes comprennent : pyruvate carboxylase (PC), propionyl-CoA carboxylase (PCC), méthylcrotonyl CoA carboxylase (MCC). Les trois enzymes (PC, PCC, MCC) alimentent le cycle de Krebs, cycle enzymatique qui joue un rôle central dans la production d'énergie du neurone.

En outre, la biotine sert de co-facteur aux deux acétyl-CoA carboxylases (ACC) ACC1 et ACC2 qui catalysent la première étape clé de la synthèse des acides gras à longue chaîne nécessaires à la synthèse des lipides membranaires. L'activité de l'ACC a été détectée dans la myéline purifiée et l'immunoréactivité de l'ACC est élevée dans les oligodendrocytes, ce qui suggère que l'ACC joue un rôle dans la synthèse de myéline.

#### **Effets pharmacodynamiques**

Ces propriétés de la biotine permettraient de cibler deux composantes physiopathologiques de la sclérose en plaques progressive par (1) l'activation de la production d'énergie au niveau des neurones démyélinisés et (2) la stimulation de la réparation de la myéline par activation de l'acétyl-CoA carboxylase dans les oligodendrocytes.

#### **Efficacité et sécurité clinique**

Une étude clinique randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo a évalué l'efficacité et la sécurité de QIZENDAY 100 mg, gélule chez 154 patients adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire et

secondaire (sans poussée depuis au moins 1 an), avec paraparésie spastique. Les patients ont été randomisés (ratio 2:1) et ont reçu un placebo ou une dose quotidienne totale de 300 mg de QIZENDAY, administrée en trois prises de 100 mg. A la fin de la phase en double insu contrôlée contre placebo, les patients pouvaient débuter une phase d'extension de 12 mois durant laquelle ils recevaient tous une dose quotidienne totale de 300 mg de QIZENDAY.

Le tableau ci-dessous résume les résultats :

	<b>Placebo (N=51)</b>	<b>QIZENDAY (N=103)</b>	<b>p</b>
Proportion de patients ayant une amélioration après 9 mois de traitement <sup>a</sup>  (Intervalle de confiance)	0.0%  (0.00%,6.98%)	12.62%  (6.89%,20.62%)	0.005
Score EDSS <sup>b</sup> moyen			
Score initial	6.20	5.98	
Variation après 9 mois	+0.06	-0.10	0.022
Variation après 12 mois	+0.13	-0.03	0.014
Impression Clinique Globale, moyenne à 12mois <sup>c</sup>			
Evaluée par le clinicien	4.62	4.05	<0.0001
Evaluée par le patient	4.76	4.27	0.009

<sup>a</sup> Définie par une diminution du score EDSS ( $\geq 1$  point si le score initial est entre 4,5 et 5,5 ou  $\geq 0,5$  point si le score initial est entre 6,0 et 7,0) ou par une diminution du temps de marche sur 25 pieds (équivalent à 7,62m) (d'au moins 20%).

<sup>b</sup> EDSS (Expanded Disability Status Scale)

<sup>c</sup> Echelle de 1 à 7 évaluant l'amélioration ou l'aggravation par rapport au début du traitement où : 1) très fortement amélioré ; 2) fortement amélioré ; 3) légèrement amélioré ; 4) pas de changement ; 5) légèrement aggravé ; 6) fortement aggravé ; 7) très fortement aggravé.

Pour le groupe traité par QIZENDAY, la proportion de patients ayant une progression de leur sclérose en plaques à 9 mois et confirmée à 12 mois (définie par une augmentation de leur score EDSS d'au moins 1 point si le score initial est entre 4,5 et 5,5 ou d'au moins 0,5 point si le score initial est entre 6,0 et 7,0) est inférieure au groupe traité par placebo, (4,2% versus 13,6% ;  $p=0,073$ ).

### **Population pédiatrique**

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec QIZENDAY dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après administration orale, l'absorption et l'élimination sont rapides. La bisnorbiotine et le sulfoxyde de biotine sont les deux métabolites principaux de la biotine. La voie d'élimination principale de la biotine et de ses métabolites est urinaire.

### **Absorption**

Après ingestion orale, la biotine est absorbée au niveau de l'intestin. La demi-vie d'absorption de la biotine chez l'Homme est de 40 minutes environ.

Après administration orale d'une gélule de QIZENDAY (100 mg), la biotine est rapidement absorbée. Le pic plasmatique moyen (situé autour de 500 ng/mL) est atteint en 1,5 heure environ à jeun et en 2 heures environ après un repas.

La prise concomitante de nourriture n'a pas d'effet significatif sur la biodisponibilité de QIZENDAY après administration orale d'une gélule à 100 mg.

A l'état d'équilibre, après administration orale de QIZENDAY 100 mg tid, le pic plasmatique moyen (situé autour de 630 ng/mL) est atteint en 1,5 heure environ après la prise d'une gélule.



## **Distribution et biotransformation**

La fixation de la biotine s'effectue à travers les tissus via les transporteurs SMVT. Dans le sérum humain, la majeure partie de la biotine est sous forme libre. La biotine est principalement métabolisée dans le foie en un métabolite majeur : la bisnorbiotine (BNB) et un autre métabolite : le sulfoxyde de biotine.

La biotine traverse la barrière hémato-encéphalique.

La biotine est également transportée à travers la barrière placentaire et a été retrouvée dans le lait maternel humain.

## **Élimination**

La voie d'élimination principale de la biotine et de ses métabolites est urinaire.

Après administration unique de QIZENDAY à la dose de 100 mg, le taux maximal d'excrétion est atteint en 3 heures.

La demi-vie d'élimination de la BNB après administration unique de QIZENDAY à la dose de 100 mg est d'environ 24 heures et est d'environ 27 heures à l'état d'équilibre à la dose de 100 mg tid.

## **Linéarité/non-linéarité**

Il n'existe pas de relation linéaire entre la dose et l'aire sous la courbe des concentrations (AUC) ou le pic plasmatique moyen (C<sub>max</sub>) pour les doses 100, 200, 300 et 600 mg. Après une augmentation de la dose de 100 mg à 200 mg (x2) de QIZENDAY, l'aire moyenne sous la courbe et le pic plasmatique moyen augmentent respectivement d'environ 1,3 et 1,9 fois, et après une augmentation de la dose de 300 mg à 600 mg (x2), l'aire moyenne sous la courbe et le pic plasmatique moyen augmentent respectivement d'environ 1,3 et 1,7 fois.

## **Populations spéciales**

### **Insuffisants rénaux ou hépatiques**

Les paramètres pharmacocinétiques de QIZENDAY n'ont pas été étudiés chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

### **Pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

### **Carcinogénicité**

Aucune donnée de carcinogénicité n'est disponible.

### **Toxicologie des fonctions de reproduction et de développement**

Les données issues d'études conventionnelles de toxicologie des fonctions de reproduction ont identifié un risque tératogène potentiel de la biotine administrée par voie orale chez le lapin à la dose de 30 mg/kg/jour équivalente à deux fois la dose thérapeutique utilisée chez l'Homme (voir 4.6). Une fréquence augmentée de malformations et variations a été observée chez les lapines gestantes traitées à cette dose, alors que chez le rat, aucun effet tératogène ou toxique sur le développement embryo-fœtal n'a été observé jusqu'à la dose de 1000 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité et sur le développement embryonnaire précoce et sur le développement pré- et post-natal n'a été observé chez le rat jusqu'à la dose de 1000 mg/kg/jour.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### **Contenu de la gélule**

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, croscarmellose de sodium, silice colloïdale anhydre.

#### **Enveloppe de la gélule**

Hypromellose (hydroxypropyl méthylcellulose) E464

Corps (blanc) : Dioxyde de titane E171

Tête (vert foncé) : Bleu brillant FCF - FD&C Blue #1 E133  
Oxyde de fer, jaune E172  
Dioxyde de titane E171

Encre d'impression : Shellac E940  
Dioxyde de titane E171

Carmin d'indigo FD&C Blue #2 E132  
Oxyde de fer, jaune E172  
Solution d'ammoniaque concentrée E527  
Propylène Glycol E1520

## **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

## **6.3. Durée de conservation**

36 mois.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

- Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à vis sécurité enfant en polypropylène (PP) contenant 90 gélules

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

**MEDDAY PHARMACEUTICALS SA**

24-26 RUE DE LA PEPINIERE  
75008 PARIS

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

- 34009 589 007 4 7 / Boite de 90 gélules

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

Date de première autorisation : 01 juin 2016

Date de dernier renouvellement 29/05/2017

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

14/03/2018

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

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

### **Note d'information destinée au patient**

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

A remettre au patient avant toute prescription

### **AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE**

#### **QIZENDAY (biotine) 100 mg gélule**

Votre médecin vous a proposé un traitement par QIZENDAY.

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

- I) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- II) une information sur le QIZENDAY (notice destinée au patient)
- III) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

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

QIZENDAY est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 01/06/2016. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité du QIZENDAY 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 QIZENDAY lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles sont transmises à MedDay Pharmaceuticals et peuvent faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous n'êtes 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 sont régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de QIZENDAY avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse 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 QIZENDAY était totalement libre et vous pouviez refuser le traitement si vous le souhaitiez.

## **II) Informations sur QIZENDAY (notice destinée au patient)**

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient, disponible également dans chaque boîte de médicament. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

**Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM**

## **III) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

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

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

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

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

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

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

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

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Dénomination du médicament

**QIZENDAY 100 mg gélule**

**biotine**

### Encadré

**Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**

**Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament** : elle contient des informations importantes pour votre traitement.

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

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

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

### Sommaire notice

#### **Que contient cette notice ?**

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

## **1. QU'EST-CE QUE QIZENDAY ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

### Classe pharmacothérapeutique

#### **Qu'est-ce que QIZENDAY ?**

Ce médicament contient de la biotine (vitamine H).

### Indications thérapeutiques

#### **Quelle est l'utilisation de QIZENDAY ?**

Ce médicament est utilisé chez l'adulte pour traiter les formes progressives de sclérose en plaques (SEP progressive).

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE QIZENDAY ?**

### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament car il contient du lactose.

## *Contre-indications*

### **Ne prenez jamais QIZENDAY :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'un des composants contenus dans ce médicament, mentionnés à la rubrique 6.
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être (voir paragraphe Grossesse, allaitement et fertilité).
- si vous allaitez.

## *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

### **Avertissements et précautions Interactions avec les tests biologiques**

Une attention particulière doit être portée aux patients nécessitant un diagnostic ou un suivi par des dosages sanguins spécifiques. En effet il existe des examens qui sont potentiellement perturbés par la prise de ce médicament. Certains de ces examens peuvent être demandés en urgence. Il est par conséquent vivement recommandé de conserver la carte patient fournie dans la boîte sur vous à tout moment et de la présenter à tout professionnel de santé, notamment dans toute situation d'urgence.

Lors d'une prescription de prélèvement sanguin pour analyse, il est recommandé de vérifier préalablement auprès du laboratoire si la biotine interfère avec les méthodes de dosage des analyses prescrites.

Devant tout résultat d'analyse et en particulier si ce résultat est anormal, il est recommandé de contacter le laboratoire afin de vérifier si le traitement par biotine à forte dose interfère ou non avec la méthode de dosage utilisée par ce laboratoire.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre QIZENDAY :

- Si vous souffrez de diabète, une surveillance accrue de la glycémie peut être nécessaire.
- Si vous avez déjà eu des convulsions ou une crise d'épilepsie ou si vous prenez un médicament pouvant influencer sur le risque de crise d'épilepsie.
- Si votre maladie s'aggrave de façon inattendue.

Respectez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### **Enfants**

Sans objet.

## *Interactions avec d'autres médicaments*

### **Autres médicaments et QIZENDAY**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament car QIZENDAY pourrait interagir avec certains médicaments.

Pendant votre traitement, ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans avoir demandé l'avis du médecin qui vous a prescrit ce médicament.

## *Interactions avec les aliments et les boissons*

### **Sans objet**

## *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Ne prenez jamais ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte.

Si vous planifiez une grossesse, vous devez interrompre la prise de ce médicament.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous ne devez pas prendre ce médicament sans utiliser un moyen de contraception efficace. Un test de grossesse doit être réalisé avant l'instauration du traitement

Les hommes traités par QIZENDAY ayant une partenaire susceptible de procréer doivent utiliser une méthode de contraception.

Ne prenez jamais ce médicament si vous allaitez.

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il n'existe pas de données sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lors du traitement avec QIZENDAY.

#### *Liste des excipients à effet notable*

#### **QIZENDAY contient du lactose**

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### **3. COMMENT PRENDRE QIZENDAY ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

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

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

#### **Posologie**

La dose recommandée est de 300 mg par jour, soit 1 gélule de 100 mg, 3 fois par jour.

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

La gélule doit être avalée telle quelle, avec un verre d'eau. La gélule ne doit pas être mâchée ou croquée. Prendre ce médicament aux mêmes heures chaque jour vous aidera à ne pas oublier votre traitement.

Ce médicament peut être pris avec ou sans aliments.

#### **Fréquence d'administration**

Les gélules sont administrées 3 fois par jour de préférence au moment des repas pendant toute la durée du traitement.

#### **Durée du traitement**

Le traitement doit être poursuivi en continu tant que votre médecin le jugera utile. Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament ou modifier la posologie sans l'avis de votre médecin.

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

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

#### **Si vous avez pris plus de QIZENDAY que vous n'auriez dû :**

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

#### **Si vous oubliez de prendre QIZENDAY :**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

#### *Risque de syndrome de sevrage*

#### **Si vous arrêtez de prendre QIZENDAY :**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir préalablement parlé à votre médecin.



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

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

##### *Description des effets indésirables*

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

**Les effets indésirables suivants peu fréquents qui affectent entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1 000 ont été observés:**

- myopathie (troubles des muscles conduisant à une faiblesse musculaire)
- hypoglycémie (faible taux de glucose dans le sang)
- éruptions cutanées et / ou muqueuses

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

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

##### **Comment déclarer ?**

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

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

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

#### 5. COMMENT CONSERVER QIZENDAY ?

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

##### *Date de péremption*

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

##### *Conditions de conservation*

Aucune précaution particulière de conservation.

##### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Sans objet.

#### 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

##### *Liste complète des substances actives et des excipients*

##### **Que contient QIZENDAY ?**

- La substance active est :  
Biotine ..... 100 mg
- Les autres composants sont : le lactose monohydraté, le croscarmellose sodique, la silice colloïdale anhydre, le stéarate de magnésium, l'hypromellose (E464), le dioxyde de titane (E171), l'oxyde de fer (E172), le bleu FD&C N°1 (E133).

L'enveloppe des gélules est d'origine végétale.

#### *Forme pharmaceutique et contenu*

#### **Qu'est-ce que QIZENDAY et contenu de l'emballage extérieur ?**

QIZENDAY 100 mg gélule se présente sous forme de gélules.

Les gélules sont conditionnées dans des flacons en PEHD.

Une boîte contient un flacon.

Chaque boîte contient 90 gélules.

#### *Nom et adresse du titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

#### **Titulaire**

**MEDDAY PHARMACEUTICALS SA**

24-26 RUE DE LA PEPINIERE

75008 PARIS

#### **Exploitant**

**MEDDAY PHARMACEUTICALS SA**

24-26 RUE DE LA PEPINIERE

75008 PARIS

#### **Fabricant**

**RECIPHARM FONTAINE SAS**

RUE DES PRES POTETS

F-21121 - FONTAINE LES DIJON - FRANCE

#### *Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 14/03/2018.**

#### *Informations Internet*

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

#### *Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

#### *Autres*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

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

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<p style="background-color: yellow; text-align: center; margin: 0;"><b>Personne ayant présenté l'événement indésirable</b></p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids <input style="width: 20%;" type="text"/> Taille <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Date de Naissance <input style="width: 20%;" type="text"/> / <input style="width: 20%;" type="text"/> / <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Ou Age au moment de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p style="background-color: yellow; text-align: center; margin-top: 5px;"><b>Antécédents du patient</b></p>	<p style="background-color: yellow; text-align: center; margin: 0;"><b>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</b></p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p style="background-color: yellow; text-align: center; margin-top: 5px;"><b>Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</b></p> <p>par le nouveau-né directement</p> <p>par la mère pendant l'allaitement</p> <p>par la mère durant la grossesse lors du <input style="width: 20%;" type="text"/> trimestre(s)</p> <p><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p>par le père</p>	<p style="background-color: yellow; text-align: center; margin: 0;"><b>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</b></p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Qualification <input style="width: 90%;" type="text"/></p>
---	---	---

	Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>
2	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>
3	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>
5	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>
6	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>

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

<p style="background-color: yellow; text-align: center; margin: 0;"><b>Événement indésirable</b></p> <p>Date de survenue <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p><i>Jour mois année</i></p> <p>Durée de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p>	<p style="background-color: yellow; text-align: center; margin: 0;"><b>Évolutio</b></p> <p><b>Guérison</b></p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles <input style="width: 80%;" type="text"/></p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><b>Sujet non encore rétabli</b></p>
--	--

Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i>	<b>Conséquences sur la vie quotidienne</b> (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...)  NON                      OUI  Préciser :
---	---

**Description de l'événement indésirable et de son évolution**

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

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- il y a eu disparition de l'événement après arrêt ou diminution de posologie du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
- d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment.

**Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)**

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

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

**Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance**

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

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

## ATU Cohorte QIZENDAY (biotine) 100 mg gélule

### Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et recueil d'informations

Je souhaite recevoir ..... exemplaire(s) du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Par courrier à l'adresse suivante :

---

---

---

---

---

Par eMail à l'adresse suivante :

---

 @ 

---

<b>MEDECIN PRESCRIPTEUR :</b>	<b>PHARMACIEN :</b>
Nom/Prénom	Nom/Prénom
Hôpital :	Hôpital :
Adresse :	Adresse :
Tel :	Tel :
Fax :	Fax :
Email :	Email :
Cachet et signature :	Cachet et signature :

**ENVOYER CETTE FICHE A :**

<p><b>Cellule ATU QIZENDAY</b> N° vert : 0800 000 529 Fax : +33(0)1 85 08 02 23 Mail : atu-qizenday@medday.fr</p>
---



### **Annexes D : Fiches de suivi médical**

- **Annexe D1 : Inactive**
- **Annexe D2 : Fiche de suivi de traitement**
- **Annexe D3 : Fiche d'arrêt de traitement**
- **Annexe D4 : Fiche de signalement de grossesse**
- **Annexe D5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable**

**Annexe D2 : Fiche de suivi de traitement**

**ATU de COHORTE QIZENDAY**  
**Fiche de suivi de traitement**  
**à M3, M6 puis tous les 6 mois**  
**(Annexe D2)**

**A transmettre par fax ou par email à :**  
 Cellule ATU QIZENDAY  
 N° vert : 0800 000 529  
 Fax : +33(0)1 85 08 02 23  
 Mail : [atu-Qizenday@medday.fr](mailto:atu-Qizenday@medday.fr)

<b>MEDECIN PRESCRIPTEUR :</b> Nom/Prénom Hôpital : Adresse :  Tel : Fax : Email : Cachet et signature :	<b>PHARMACIEN :</b> Nom/Prénom Hôpital : Adresse :  Tel : Fax : Email : Cachet et signature :
<b>Initiales patient :</b> ____ - ____ (3 premières lettres du nom + 2 premières lettres du prénom)  <b>Date de la visite :</b> ____/____/____	<b>Sexe :</b> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/>  <b>Date de naissance</b> ____/____ (mm/aaaa)  <b>N°ATU :</b>  __   __   __   __   __   __

**INFORMATION SUR LE TRAITEMENT**

Date de début de traitement \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (jj/mm/aaaa)  
 Date de la visite de suivi \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (jj/mm/aaaa)

» Le patient a-t-il présenté un effet indésirable ou une situation particulière avec ou sans effet indésirable (manque d'efficacité, surdosage, usage ou exposition non conforme à l'ATU, suspicion de transmission d'un agent infectieux) depuis la dernière visite dans le cadre de cette ATU ?  non  oui

Si oui, veuillez compléter la « fiche de déclaration d'effet(s) indésirable(s) » Annexe D5

» Le patient a-t-il présenté une grossesse depuis l'introduction du QIZENDAY ?  non  oui

Si oui, veuillez compléter la « fiche de signalement de grossesse » Annexe D4

» Les traitements associés ont-ils été modifiés depuis la dernière visite ?  non  oui. Si oui, compléter le tableau ci-dessous:

**TRAITEMENTS ASSOCIES MODIFIES**

Nom	Posologie	Date de début (jj/mm/aaaa)	Date de fin (jj/mm/aaaa)	En cours	Raison de la modification
		____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	
		____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	
		____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	
		____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	

**INFORMATIONS CLINIQUES**

**EDSS :** \_\_\_\_\_ **Périmètre de marche :** \_\_\_\_\_ m (Distance maximale de marche sans repos)

Si **assistance** :  1 Assistance unilatérale (cane, béquille, attelle)  
 2 Assistance bilatérale (cannes, béquilles, attelles, assistance par une autre personne)

**Fauteuil roulant :**  non  oui **si oui, préciser :**  Permanent  Seulement pour sortir

**Impression clinique globale depuis l'initiation du traitement évalué par le clinicien (CGI) :**  
 Très fortement amélioré  Fortement amélioré  Légèrement amélioré  Pas de changement  
 Légèrement aggravé  Fortement aggravé  Très fortement aggravé

**Poursuite de traitement par QIZENDAY :**  non  oui  
 Si oui, posologie prescrite : .....  
 Si non, compléter la « **fiche d'arrêt de traitement** » annexe D3

**Annexe D3 : Fiche d'arrêt de traitement**

**ATU de COHORTE QIZENDAY**  
**Fiche d'arrêt de traitement**  
**(Annexe D3)**

**A transmettre par fax ou par email à :**  
Cellule ATU QIZENDAY  
N° vert : 0800 000 529  
Fax : +33(0)1 85 08 02 23  
Mail : [atu-Qizenday@medday.fr](mailto:atu-Qizenday@medday.fr)

<b>MEDECIN PRESCRIPTEUR :</b>  Nom/Prénom  Hôpital : Adresse :  Tel : Fax : Email :  Cachet et signature :	<b>PHARMACIEN :</b>  Nom/Prénom  Hôpital : Adresse :  Tel : Fax : Email :  Cachet et signature :
<b>Initiales patient :</b> ____ - ____ <i>(3 premières lettres du nom + 2 premières lettres du prénom)</i>	<b>Sexe :</b> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/>
<b>Date :</b>	<b>Date de naissance :</b> ____/____/____ <i>(mm/aaaa)</i>
	<b>N° ATU :</b>  __   __   __   __   __   __

En cas d'arrêt définitif de traitement, compléter :

- cette fiche
- ainsi que la « **Fiche de Suivi de traitement** » (Annexe D2) avec les informations disponibles.

**Informations concernant l'arrêt du traitement par QIZENDAY**

**Date de la dernière prise :** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ *(jj/mm/aaaa)*

Posologie à l'arrêt : \_\_\_\_\_ mg x \_\_\_\_ /jour ; *voie orale*

**Raison principale de l'arrêt du traitement** (une seule réponse possible)

- Absence d'amélioration clinique après 1 an de traitement
- Progression de la maladie
- Effet indésirable suspecté lié à QIZENDAY.....
- Décès .....  
- préciser la date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ *(jj/mm/aaaa)*  
  
- décès suspecté lié au traitement par QIZENDAY :  Non  Oui
- Souhait du patient d'interrompre le traitement
- Patient perdu de vue  
  
Date de dernière visite : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ *(jj/mm/aaaa)*
- Grossesse (compléter la « **Fiche de signalement de grossesse** » annexe D4)
- Maladie intercurrente : \_\_\_\_\_
- Autre raison: \_\_\_\_\_

Veuillez compléter la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » (Annexe D5)

**Annexe D4 : Fiche de de signalement de grossesse**

**ATU de COHORTE QIZENDAY**  
**Fiche de signalement de grossesse**  
**(Annexe D4)**

**A transmettre par fax ou par email à :**  
 Cellule ATU QIZENDAY  
 N° vert : 0800 000 529  
 Fax : +33(0)1 85 08 02 23  
 Mail : [atu-Qizenday@medday.fr](mailto:atu-Qizenday@medday.fr)

<p><b>MEDECIN PRESCRIPTEUR :</b></p> <p>Nom/Prénom _____</p> <p>Hôpital : _____          Adresse : _____</p> <p>Tel : _____          Fax : _____          Email : _____          Cachet et signature _____</p>	<p><b>PHARMACIEN :</b></p> <p>Nom/Prénom _____</p> <p>Hôpital : _____          Adresse : _____</p> <p>Tel : _____          Fax : _____          Email : _____          Cachet et signature _____</p>
--	--

**Initiales patient :** \_\_\_\_ - \_\_\_\_  
*(3 premières lettres du nom + 2 premières lettres du prénom)*

Age : \_\_\_\_\_

Taille : \_\_\_\_\_ cm

**N° ATU :** |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_|

Poids : \_\_\_\_\_ kg

**INFORMATION SUR LA MERE**

Date des dernières règles : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (jj/mm/aaaa)

Date présumée de l'accouchement : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (jj/mm/aaaa)

Arrêt du traitement  non  oui, à la date du : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (jj/mm/aaaa)

Coordonnées du médecin/service qui suivra la patiente durant la grossesse :  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTS ET MALADIES CONCOMITANTES** *(incluant facteurs de risque personnel ou familial pouvant avoir un impact sur la grossesse (ex. Alcool, tabac, addiction ou toxicomanie, hypertension, éclampsie, diabète gestationnel, autres pendant la grossesse))*

Description	Date de début (jj/mm/aaaa)	Date de fin (jj/mm/aaaa)	En cours
	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>

**ANTECEDENTS OBSTETRICAUX** *(donner les détails de toutes les grossesses précédentes, précisant accouchement normal, avortement ou mort in utéro)*

Grossesse	Evolution de la grossesse	Nombre de semaines de grossesse
1		
2		

**ATU de COHORTE QIZENDAY**  
**Fiche de signalement de grossesse**  
**(Annexe D4)**

**A transmettre par fax ou par email à :**  
 Cellule ATU QIZENDAY  
 N° vert : 0800 000 529  
 Fax : +33(0)1 85 08 02 23  
 Mail : [atu-Qizenday@medday.fr](mailto:atu-Qizenday@medday.fr)

3

**TRAITEMENTS ASSOCIES** (Incluant toutes les méthodes de contraception)

Nom	Indication	Posologie	Date de début (jj/mm/aaaa)
			___/___/___
			___/___/___
			___/___/___
			___/___/___

**INFORMATION SUR LA GROSSESSE**

**PRENATAL**

Des tests spécifiques ont-ils été réalisés pendant la grossesse (ex. amniocentèse, échographie, dosage de l'AFP sérique maternelle) ?

Non       Oui       Ne sait pas

Si oui, précisez date et résultats :

\_\_\_\_\_

**ISSUE DE LA GROSSESSE**

Accouchement

Normal       Forceps/Ventouse       Césarienne

Durée du travail : \_\_\_\_\_

Complications maternelles ou problèmes liés la naissance :

\_\_\_\_\_

Avortement

Choix personne       Thérapeutique

Spontané. Précisez la raison et toute anomalie \_\_\_\_\_

Non spécifié

\_\_\_\_\_

Date of de l'avortement / accouchement : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (jj/mm/aaaa) à \_\_\_\_\_ semaines

Complication

Décès de la mère date \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (jj/mm/aaaa)

Décès du nouveau-né date \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (jj/mm/aaaa)

**EFFETS INDESIRABLES DURANT LA GROSSESSE**

Si un effet indésirable est apparu Durant la grossesse, merci de compléter la « fiche de déclaration d'évènement indésirable » Annexe D5.



**ATU de COHORTE QIZENDAY**  
**Fiche de signalement de grossesse**  
**(Annexe D4)**

**A transmettre par fax ou par email à :**  
Cellule ATU QIZENDAY  
N° vert : 0800 000 529  
Fax : +33(0)1 85 08 02 23  
Mail : [atu-Qizenday@medday.fr](mailto:atu-Qizenday@medday.fr)

**INFORMATION SUR L'ENFANT**

**NOUVEAU-NE**

Vivant (normal)       Vivant avec anomalies congénitales       décès in utero à \_\_\_\_ semaines

Précisez toute anomalie : \_\_\_\_\_

Né à terme       Prématuré à \_\_\_\_ semaines       Post mature à \_\_\_\_ semaines

<b>Sexe</b>	<b>Poids</b>	<b>Taille</b>	<b>Périmètre crânien</b>
<input type="checkbox"/> Masculin			
<input type="checkbox"/> Féminin	Kg	Cm	Cm

**GRAVITE ET CAUSALITE**

Gravité

Non Grave

Grave

- Décès de la mère ou du nouveau-né
- Mise en jeu du pronostic vital
- Incapacité ou invalidité importantes ou durables
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Anomalie/ malformation congénitale
- Evènement médical important autre

Imputabilité

Merci de préciser l'imputabilité entre l'issue de la grossesse et QIZENDAY

Certain       Probable       Possible       Improbable       Non lié

**AUTRES INFORMATIONS**

**ATU de COHORTE QIZENDAY**  
**Fiche de signalement de grossesse**  
**(Annexe D4)**

**A transmettre par fax ou par email à :**

Cellule ATU QIZENDAY  
N° vert : 0800 000 529  
Fax : +33(0)1 85 08 02 23  
Mail : [atu-Qizenday@medday.fr](mailto:atu-Qizenday@medday.fr)

**DECLARANT**

Nom/Prénom  
Adresse :

Tel :  
Fax :  
Email :  
Signature

Date : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
(jj/mm/aaaa)

**Annexe D5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable**

<p><b>Initiales patient :</b> _____ - _____  <i>(3 premières lettres du nom + 2 premières lettres du prénom)</i></p> <p><b>N° ATU :</b>  __   __   __   __   __   __ </p>	<p><b>Date de naissance :</b> ____/____/____                  (jj/mm/aaaa)</p>
---	--

**1. INFORMATION SUR L'EVENEMENT INDESIRABLE**

<p><b>Description de l'effet</b> <i>incluant manque d'efficacité, mauvais usage, utilisation hors indication, erreur de traitement, abus, effet bénéfique, transmission d'agent infectieux.</i></p> <p><b>Date de survenue :</b> ____/____/____                  (jj/mm/aaaa)</p> <p><b>Clinique :</b></p> <p><b>Imagerie :</b></p> <p><b>Biologie :</b></p>	<p><b>Critère de gravité, cocher toutes les cases applicables</b></p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p> <p>Si grave, préciser :</p> <p><input type="checkbox"/> Décès (préciser la cause dans la section "description")</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité importantes ou durables</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie/ malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Evènement médical important autre</p>
<p><b>LIEN DE CAUSALITE</b></p>	<p><b>Mesures thérapeutiques :</b></p> <p><b>EVOLUTION</b></p>

**ATU de COHORTE QIZENDAY**  
**Fiche de déclaration d'évènement indésirable**  
**(Annexe D5)**

**A transmettre par fax ou par email à :**  
 Cellule ATU QIZENDAY  
 N° vert : 0800 000 529  
 Fax : +33(0)1 85 08 02 23  
 Mail : [atu-Qizenday@medday.fr](mailto:atu-Qizenday@medday.fr)

<input type="checkbox"/> Certain <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Non lié	<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle(s) <input type="checkbox"/> En cours de récupération <input type="checkbox"/> Non encore rétabli <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Décès : date de décès ____/____/____ (jj/mm/aaaa)	Date de récupération : ____/____/____ durée si inférieure à 24h : ____h ____min ____s
---	---	--

**2. INFORMATION SUR LE TRAITEMENT**

<b>MEDICAMENT : QIZENDAY</b>	<b>NUMERO DE LOT</b>	<b>ACTION ENTREPRISE</b>
<b>POSOLOGIE</b>		<input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Réduction de la dose <input type="checkbox"/> Augmentation de la dose <input type="checkbox"/> Pas de changement de dose <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Non applicable
<b>DATE D'INTRODUCTION DU QIZENDAY (jj/mm/aa)</b>		<b>LA REACTION EST-ELLE REAPPARUE APRES REINTRODUCTION ?</b>
Début: ____/____/____      Fin: ____/____/____ (SI APPLICABLE)		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non applicable ou inconnu

**3. TRAITEMENTS ASSOCIES ET MALADIES CONCOMITANTES**

TRAITEMENTS CORRECTEURS DE L'EFFET INDESIRABLE					
Médicament	Indication	Dose / voie	Début	Fin	En cours
_____	_____	_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>

  

TRAITEMENTS ASSOCIES (Excluant les traitements correcteurs de l'effet indésirable)					
Médicament	Indication	Dose / voie	Début	Fin	En cours
_____	_____	_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>

  

AUTRES ANTECEDENTS ET MALADIES CONCOMITANTES PERTINENTS			
Maladie / Intervention / Allergie médicamenteuse	Début	Fin	En cours
_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>

**4. IDENTIFICATION DU DECLARANT**

Qualité (médecin, pharmacien, autre): \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Nom : \_\_\_\_\_

**ATU de COHORTE QIZENDAY**  
**Fiche de déclaration d'évènement indésirable**  
**(Annexe D5)**

**A transmettre par fax ou par email à :**

Cellule ATU QIZENDAY  
N° vert : 0800 000 529  
Fax : +33(0)1 85 08 02 23  
Mail : [atu-Qizenday@medday.fr](mailto:atu-Qizenday@medday.fr)

Adresse

---

Tel: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_ mail: \_\_\_\_\_

---

Date \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (jj/mm/aaaa)

Signature:

**ANNEXE E : Bordereau de commande**

**ATU de COHORTE QIZENDAY**  
**Bordereau de commande**

**A transmettre par fax ou par email à :**  
Cellule ATU QIZENDAY  
N° vert : 0800 000 529  
Fax : +33(0)1 85 08 02 23  
Mail : [atu-Qizenday@medday.fr](mailto:atu-Qizenday@medday.fr)

**MEDECIN PRESCRIPTEUR :**

Nom/Prénom

Hôpital :  
Adresse :

Tel :  
Fax :  
Email :  
Cachet et signature

**PHARMACIEN :**

Nom/Prénom

Hôpital :  
Adresse :

Tel :  
Fax :  
Email :  
Cachet et signature :

MEDICAMENT : QIZENDAY 100 mg gélule  
QUANTITE : \_\_\_\_\_ boîtes de 90 gélules

**INFORMATION PATIENT**

INITIALES PATIENT : \_\_\_\_ - \_\_\_\_  
(3 premières lettres du nom + 2 premières lettres du prénom)

N°ATU attribué au patient : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**PHARMACIEN :**

Nom/Prénom

Hôpital :  
Adresse :

Tel :  
Fax :  
Email :  
Cachet et signature :