

# ATU NOMINATIVE

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

### CAMPATH 30mg/ml, solution à diluer pour perfusion (alemtuzumab)

Juillet 2018 – Version 3

<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 36 17 Fax: 33 (0)1 55 87 34 52 mail : atuoncoh@ansm.sante.fr</b></p>	<p><b>Coordonnées du laboratoire exploitant</b></p> <p><b>Sanofi-aventis France</b> 82, avenue Raspail 94250 Gentilly Cedex</p> <p>Téléphone (Service &amp; appels gratuits) : Métropole : 0 800 500 148 DOM TOM : 0800 626 626 Fax : +33 (0)1 57 63 36 89 e-mail : FR-ATU-INFOMED@sanofi.com</p>
---	---

## Table des matières

<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)	3
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	4
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	4
2.1.2	Suivi médical des patients	5
2.1.3	Arrêt de traitement	6
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	6
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	7
2.4	Rôle du laboratoire Sanofi-aventis France	7
<b>3</b>	<b>PHARMACOVIGILANCE</b>	<b>8</b>
3.1	Rôle des professionnels de santé	8
3.1.1	Qui déclare ?	8
3.1.2	Que déclarer ?	8
3.1.3	Quand déclarer ?	8
3.1.4	Comment déclarer ?	8
3.1.5	A qui déclarer ?	8
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	9
3.3	Rôle du laboratoire Sanofi-aventis France	9
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont Sanofi-aventis France a connaissance	9
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	9
3.4	Rôle de l'ANSM	10
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	10
	<b>ANNEXES</b>	<b>11</b>

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Le médicament

A la demande du laboratoire Genzyme, l'AMM européenne a été abrogée par la Commission Européenne le 8 août 2012. Par conséquent, la spécialité MabCampath® 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion n'est plus commercialisée.

Néanmoins, l'alemtuzumab est mis à disposition dans le cadre des ATU nominatives sous une forme équivalente à celle préalablement commercialisée et qui porte la dénomination américaine Campath 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

A la date du 31 décembre 2017, le laboratoire Genzyme est absorbé par le laboratoire Sanofi-aventis France qui reprend l'activité. Par conséquent, les coordonnées du laboratoire sont mises à jour et les coordonnées du laboratoire Sanofi-aventis France remplacent celles de Genzyme.

Le laboratoire Sanofi-aventis France maintient et soutient la fourniture du produit dans les essais cliniques utilisant l'alemtuzumab en dehors des indications approuvées.

## 1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

### 1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

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

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

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

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

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

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 nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire Sanofi-aventis France. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de

surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire Sanofi-aventis France et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Sanofi-aventis France a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 12 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

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

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

2. toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU

3. les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités,

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

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](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 a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

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

Dans le cadre de l'ATU, CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux médecins spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang.

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

#### **2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative**

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'une ATU doit prendre connaissance au préalable de ce PUT disponible sur le site Internet de l'ANSM, rubrique ATU, [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ou auprès de Sanofi-aventis France.

2/ Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin adresse à son pharmacien d'établissement de santé les éléments suivants, dûment remplis :

- Le formulaire de demande d'ATU nominative (disponible sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) ;
- La fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexes D).

3/ Ces fiches sont adressées par fax à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ATU / DP Oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie 143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex tel : 33 (0)1 55 87 36 17 fax: 33 (0)1 55 87 34 52 mail : <a href="mailto:atuoncoh@ansm.sante.fr">atuoncoh@ansm.sante.fr</a></p>
--

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

## 2.1.2 Suivi médical des patients

### 2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désigné la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, et informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- *remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexes D).si nécessaire*

*Cette fiche est transmise au pharmacien de l'établissement de santé qui l'adresse par fax à :*

<p><b>Sanofi-aventis France</b></p>
-------------------------------------

<p>82, avenue Raspail 94250 Gentilly Cedex</p>
--

<p>Téléphone (Service &amp; appels gratuits) : Métropole : 0 800 500 148 DOM TOM : 0800 626 626 Fax : +33 (0)1 57 63 36 89 e-mail : <a href="mailto:FR-ATU-INFOMED@sanofi.com">FR-ATU-INFOMED@sanofi.com</a></p>
--

### 2.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir :

- Une fiche de suivi médical (cf. Annexes D) ;
- Une nouvelle demande d'ATU nominative via le formulaire (cf. site internet [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

Ces fiches sont adressées par fax à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ATU / DP Oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie 143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex tel : 33 (0)1 55 87 36 17 fax: 33 (0)1 55 87 34 52 mail : <a href="mailto:atuoncoh@ansm.sante.fr">atuoncoh@ansm.sante.fr</a></p>
--

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'ANSM adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

### 2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à Sanofi-aventis France à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D). Il y sera précisé la raison de l'arrêt. Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie.

Ces fiches sont adressées sans délai à :

<p><b>Sanofi-aventis France</b> 82, avenue Raspail 94250 Gentilly Cedex</p>
---

<p>Téléphone (Service &amp; appels gratuits) : Métropole : 0 800 500 148 DOM TOM : 0800 626 626 Fax : +33 (0)1 57 63 36 89 e-mail : <a href="mailto:FR-ATU-INFOMED@sanofi.com">FR-ATU-INFOMED@sanofi.com</a></p>
--

## 2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande le PUT de CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion au laboratoire Sanofi-aventis France, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation de CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

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

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à Sanofi-aventis France accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexes D).

**L'expédition de CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion par Sanofi-aventis France sera conditionnée à la réception de ces documents.**

Toutes les commandes devront être adressées à :

**Sanofi-aventis France**

82, avenue Raspail  
94250 Gentilly Cedex

Téléphone (Service & appels gratuits) :

Métropole : 0 800 500 148

DOM TOM : 0800 626 626

Fax : +33 (0)1 57 63 36 89

e-mail : FR-ATU-INFOMED@sanofi.com

### **2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)**

L'ANSM a mis en place avec Sanofi-aventis France ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 12 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par Sanofi-aventis France. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 12 mois par Sanofi-aventis France aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr))

### **2.4 Rôle du laboratoire Sanofi-aventis France**

Sanofi-aventis France fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

Sanofi-aventis France honore les commandes de CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
  - a. Le bon de commande,
  - b. La copie de l'ATU octroyée,
  - c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexes D).
- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
  - a. Le bon de commande,
  - b. La copie de l'ATU octroyée.
- 3- Pour une ATU renouvelée par l'ANSM, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
  - a. Le bon de commande,
  - b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
  - c. La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexes D).

Le laboratoire :

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Tours chargé du suivi de l'ATU de CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 12 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi de l'ATU,
- diffuse, tous les 12 mois, le résumé de ces rapports validé 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 aussi à signaler.

##### **3.1.3 Quand déclarer ?**

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

##### **3.1.4 Comment déclarer ?**

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes D).  
En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes D).  
En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D).

##### **3.1.5 A qui déclarer ?**

Déclarer à :

**Sanofi-aventis France**  
82, avenue Raspail  
94250 Gentilly Cedex

Téléphone : 0800 394 000 (Service & appels gratuits)  
Fax : +33 (0)1 57 63 36 89  
email : FR-ATU-INFOMED@sanofi.com



## 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, sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## 3.3 Rôle du laboratoire Sanofi-aventis France

Sanofi-aventis France 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 Sanofi-aventis France a connaissance

Sanofi-aventis France a l'obligation de transmettre à l'ANSM (via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables 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.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi de l'ATU sont définies par le CRPV et transmises à Sanofi-aventis France.

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), Sanofi-aventis France contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

### 3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Sanofi-aventis France établit tous les 12 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par Sanofi-aventis France tous les 12 mois à l'ANSM par courrier et par mail ([atu@ansm.sante.fr](mailto:atu@ansm.sante.fr)) et au CRPV en charge du suivi de l'ATU.

Après validation par l'ANSM, Sanofi-aventis France transmet tous les 12 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

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

### **3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de l'ATU**

Le CRPV de Tours a été désigné responsable du suivi des effets indésirables rapportés avec CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans le cadre de l'ATU.

Il est destinataire (via Sanofi-aventis France) des effets indésirables transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à Sanofi-aventis France de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

## **ANNEXES**

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

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

**Annexes C : Fiches de suivi médical :**

C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

C2 : Fiche de suivi

C3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

C3 : Fiche de signalement de grossesse

C4 : Fiche d'arrêt de traitement

**Annexe D : Schéma récapitulatif de mise à disposition**

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

*Ce document reprend strictement toutes les informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de MabCampath® 30mg/ml tel que validé en mai 2011 avant l'abrogation de l'AMM.*

## NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

*Ce document reprend strictement toutes les informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de MabCampath® 30mg/ml tel que validé en mai 2011 avant l'abrogation de l'AMM.*

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Campath 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 30 mg d'alemtuzumab

Chaque flacon contient 30 mg d'alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé obtenu par génie génétique, spécifique d'une glycoprotéine (CD52) de 21-28 kD située à la surface des lymphocytes. L'anticorps est produit dans une suspension de cellules mammifères (Ovaire de hamster chinois) en culture sur un milieu nutritif.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution incolore à légèrement jaune.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Campath 30 mg/ml est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

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

Campath doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin familiarisé avec l'usage des traitements anticancéreux.

##### Posologie

Durant la première semaine de traitement, Campath doit être administré à des doses croissantes : 3 mg au jour 1, 10 mg au jour 2 et 30 mg au jour 3 (en presumant que chaque dose est bien tolérée). Par la suite, la dose recommandée est de 30 mg par jour, administrée 3 fois par semaine un jour sur deux, sur une période de 12 semaines au maximum.

Chez la plupart des patients, l'augmentation par escalade de dose, jusqu'à 30 mg peut être effectuée en 3-7 jours. Toutefois, si des réactions indésirables aiguës, de type modérées à sévères telles que hypotension, fièvre, essoufflement, frissons, éruptions cutanées transitoires et bronchospasme (dont certaines peuvent être dues à la libération de cytokines) apparaissent aux doses de 3 mg ou 10 mg, l'administration de ces doses doit être répétée quotidiennement jusqu'à ce que la tolérance soit satisfaisante avant de tenter d'augmenter davantage la dose (voir rubrique 4.4).

La durée médiane du traitement était de 11,7 semaines pour les patients en première ligne et de 9,0 semaines chez les patients précédemment traités.

Le traitement par Campath doit être suspendu et le patient surveillé dès que tous les critères cliniques et tous les paramètres de laboratoire qui définissent une réponse complète ont été atteints. Si une amélioration est décelée (c.-à-d. si une réponse partielle ou une stabilisation de l'état pathologique est mise en évidence chez le patient) suivie d'un plateau sans amélioration supplémentaire pendant 4 semaines ou plus, le traitement par Campath doit être suspendu et le patient surveillé. Le traitement doit être interrompu si des signes évocateurs d'une progression de l'état pathologique sont identifiés.

### Médications concomitantes

#### Prémédication

Les patients doivent recevoir une prémédication avec des stéroïdes oraux ou intraveineux, un antihistaminique approprié et un analgésique, 30-60 minutes avant chaque perfusion de Campath, pendant la phase d'augmentation de dose et par la suite lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

#### Antibiotiques prophylactiques

Il convient d'administrer systématiquement à tous les patients des antibiotiques et des antiviraux, pendant et après le traitement (voir. rubrique 4.4).

### Directives de modification de dose

Aucune modification de dose n'est recommandée en cas de lymphopénie sévère étant donné le mécanisme d'action de Campath.

En cas d'infection grave ou de toxicité hématologique sévère, le traitement par Campath doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Il est recommandé d'interrompre Campath chez les patients dont la numération plaquettaire est  $< 25\ 000/\mu\text{l}$  ou lorsque le taux absolu de polynucléaires neutrophiles (TAPN) diminue en dessous de  $250/\mu\text{l}$ . Il est possible de réintroduire Campath une fois l'infection ou l'effet toxique résolu. Le traitement par Campath doit être définitivement arrêté si une anémie auto-immune ou une thrombocytopénie auto-immune apparaît. Le tableau ci-dessous résume la procédure qu'il est recommandée d'adopter si un effet toxique hématologique se développe durant le traitement :

Valeurs hématologiques	Modification de dose*
TAPN $< 250/\mu\text{l}$ et/ou plaquettes $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$	
Pour la première survenue	Suspendre le traitement par Campath. Reprendre Campath à 30 mg quand TAPN $\geq$
Pour la seconde survenue	Suspendre le traitement par Campath. Reprendre Campath à 10 mg quand TAPN $\geq$
Pour la troisième survenue	Arrêter le traitement par Campath.

Valeurs hématologiques	Modification de dose*
Pour une baisse $\geq 50\%$ de la valeur initiale, chez les patients commençant le traitement avec une valeur initiale du TAPN $\leq 250/\mu\text{l}$ et/ou un taux initial de plaquettes $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$	
Pour la première survenue	Suspendre le traitement par Campath. Reprendre Campath à 30 mg dès le retour aux valeur(s) de départ.
Pour la seconde survenue	Suspendre le traitement par Campath. Reprendre Campath à 10 mg dès le retour aux valeur(s) de départ.
Pour la troisième survenue	Arrêter le traitement par Campath.

\*Si le délai entre deux numérations est  $\geq 7$  jours, commencer le traitement par Campath à 3 mg et augmenter progressivement la dose à 10 mg puis à 30 mg en fonction de la tolérance.

## Populations spéciales

### Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Les recommandations posologiques sont les mêmes que celles figurant ci-dessus pour l'adulte. Une surveillance étroite des patients s'impose (voir rubrique 4.4).

### Insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucune étude n'a été menée dans cette population de patients.

### Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Campath chez les enfants âgés de moins de 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

La solution Campath doit être préparée conformément aux instructions de la rubrique 6.6. Toutes les doses doivent être administrées par perfusion intraveineuse sur deux heures environ.

### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'alemtuzumab, à des protéines murines ou à l'un des excipients.
- Infection générale évolutive.
- VIH.
- Autres tumeurs malignes évolutives.
- Grossesse.

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

Les réactions indésirables aiguës qui peuvent se développer durant la phase d'escalade de dose et dont certaines peuvent être dues à la libération de cytokines incluent hypotension, frissons, fièvre, essoufflement et éruptions cutanées transitoires. D'autres réactions telles que nausée, urticaire, vomissement, fatigue, dyspnée, céphalée, prurit, diarrhée et bronchospasmes peuvent survenir. La fréquence des réactions secondaires à la perfusion était la plus élevée lors de la première semaine de traitement, et diminuait pendant la seconde ou la troisième semaine de traitement, chez les patients traités par Campath en première ligne de traitement comme chez ceux précédemment traités.

Si ces événements sont d'une sévérité modérée à élevée, avant toute augmentation de dose, le traitement doit d'abord être poursuivi à la même dose, avec une prémédication appropriée, jusqu'à ce que la dose soit bien tolérée. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours, Campath doit être réintroduit en instituant une augmentation progressive des doses.

Une hypotension transitoire a été décrite chez des patients exposés à Campath. La prudence s'impose durant le traitement chez des patients présentant une cardiopathie ischémique ou un angor, et/ou chez ceux qui reçoivent un médicament antihypertenseur. Dans cette population de patients, Campath administré en perfusion a été associé à la survenue d'infarctus du myocarde et d'arrêt cardiaque.

Une évaluation et une surveillance continue de la fonction cardiaque (par exemple échocardiographie, fréquence cardiaque et poids corporel) doivent être envisagées chez les patients précédemment traités avec des agents potentiellement cardiotoxiques.

Il est recommandé de soumettre les patients à une prémédication par des stéroïdes oraux ou intraveineux, 30-60 minutes avant chaque perfusion de Campath, pendant la phase d'augmentation progressive de la dose et lorsque cela est cliniquement indiqué. Les corticoïdes peuvent éventuellement être arrêtés une fois la phase d'augmentation de dose terminée. Un antihistaminique oral (par ex. diphenhydramine à 50 mg) et un analgésique (par ex. paracétamol à 500 mg) peuvent également être administrés. Si des réactions aiguës liées à la perfusion persistent, la durée de perfusion peut être prolongée jusqu'à 8 heures au maximum, à compter de l'heure à laquelle la reconstitution de Campath en solution pour perfusion a été effectuée.

Une déplétion lymphocytaire profonde, effet pharmacologique attendu de Campath, est inévitablement observée et peut être prolongée. Le taux des lymphocytes CD4 et CD8 commence à augmenter à partir des semaines 8-12 de traitement et se rétablit plusieurs mois après l'interruption du traitement. Chez les patients traités par Campath en première ligne, le temps pour atteindre un taux de CD4+  $\geq$  200 cellules/ $\mu$ l était de 6 mois après le traitement, cependant 2 mois après le traitement, le taux médian était de 183 cellules/ $\mu$ l. Chez les patients ayant reçu Campath après un autre traitement, le temps médian pour atteindre un taux de 200 cellules/ $\mu$ l était de 2 mois après la dernière perfusion de Campath, mais plus de 12 mois étaient parfois nécessaires pour retrouver des valeurs proches de celles mesurées initialement. Ceci risque de prédisposer les patients aux infections opportunistes. Il est fortement recommandé de mettre en place une prophylaxie anti-infectieuse (par ex. une association triméthoprime/sulfaméthoxazole à raison d'un comprimé deux fois par jour et 3 fois par semaine ou un autre traitement préventif de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPC), plus un antiherpétique oral efficace comme le famciclovir à 250 mg deux fois par jour) pendant le traitement et pendant au moins deux mois après l'arrêt du traitement par Campath ou jusqu'à ce que le taux des CD4+ atteigne au moins 200 cellules/ $\mu$ l, selon le cas.

Il est possible que le risque de complications liées à une infection augmente suite à un traitement par plusieurs agents chimiothérapeutiques ou biologiques.

Compte tenu du risque de développement d'une maladie du greffon contre l'hôte associée à la transfusion (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease : TAGVHD) chez les patients fortement lymphopéniques, il est recommandé que les patients ayant été traités par Campath reçoivent des produits sanguins irradiés.

Une virémie asymptomatique positive au Cytomégalo virus (CMV) ne doit pas nécessairement être considérée comme une infection grave nécessitant l'interruption du traitement. Une surveillance clinique régulière doit être effectuée à la recherche d'infection symptomatique à CMV durant le traitement par Campath et pendant au moins 2 mois après la fin du traitement.

Une neutropénie transitoire de grade 3 ou 4 est habituellement décrite 5-8 semaines après le début du traitement. Une thrombocytopénie transitoire de grade 3 ou 4 apparaît habituellement durant les 2 premières



semaines de traitement et une amélioration est observée par la suite chez la plupart des patients. Une surveillance des paramètres hématologiques est donc indiquée chez tous les patients traités. Si des signes d'une hématotoxicité grave apparaissent, le traitement par Campath doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'événement en question. Le traitement peut ensuite être réintroduit (voir rubrique 4.2). Le traitement par Campath doit être définitivement arrêté s'il apparaît une anémie auto-immune ou une thrombocytopenie auto-immune.

Il convient de vérifier régulièrement les numérations globulaire et plaquettaire durant le traitement par Campath et plus fréquemment chez les patients qui développent une cytopénie.

Il n'est pas demandé de prévoir une surveillance régulière et systématique de l'expression de l'antigène CD52 en routine dans la pratique clinique. Néanmoins, si un nouveau traitement par Campath est envisagé, il peut être prudent de confirmer la présence de l'antigène CD52. Des résultats chez les patients traités par Campath en première ligne montrent qu'une perte de l'expression de CD52 n'est pas observée au moment de la progression de la maladie ou du décès.

Les patients peuvent éventuellement présenter des réactions allergiques ou une hypersensibilité à Campath et aux anticorps monoclonaux murins ou chimériques.

Il est nécessaire de prévoir un traitement des réactions allergiques ainsi que des mesures hospitalières d'urgence en cas de réaction pendant l'administration (voir rubrique 4.2).

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent employer des mesures de contraception efficaces durant le traitement par Campath et dans les 6 mois qui suivent (voir rubriques 4.6 et 5.3).

L'effet de l'âge sur la distribution et la toxicité de Campath n'a pas été spécifiquement étudié. En général, la tolérance des patients plus âgés (âgés de plus de 65 ans) à une thérapie cytotoxique est moins bonne qu'elle ne l'est chez des sujets plus jeunes. Comme la LLC est observée habituellement chez les patients plus âgés, ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir rubrique 4.2). Dans les études en première ligne et également chez les patients précédemment traités on n'a pas observé de différences substantielles dans la sécurité et l'efficacité en rapport avec l'âge; cependant les tailles des bases de données étaient limitées.

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

Bien qu'aucune étude d'interactions n'ait été réalisée avec Campath, aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été identifiée entre Campath et d'autres médicaments. Campath étant une protéine recombinante humanisée, une interaction médicament-médicament au niveau du cytochrome P450 ne devrait pas se produire. Toutefois, il est recommandé de ne pas administrer Campath dans les 3 semaines suivant l'administration d'autres agents chimiothérapeutiques.

Bien que ces aspects n'aient pas fait l'objet d'études, il est recommandé de ne pas administrer des vaccins vivants atténués pendant au moins 12 mois suivant un traitement par Campath. L'aptitude à générer une réponse humorale primaire ou anamnétique à un vaccin quel qu'il soit n'a pas été étudiée.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Campath est contre-indiqué durant la grossesse. Il est établi que les IgG humaines traversent la barrière placentaire; il est possible que Campath passe également au travers de la barrière placentaire et qu'il puisse donc éventuellement causer une déplétion des lymphocytes B et T chez le fœtus. Campath n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction chez l'animal. On ne sait pas si Campath risque de nuire au fœtus quand il est administré à une femme enceinte.

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent employer des mesures de contraception efficaces durant le traitement par Campath et dans les 6 mois qui suivent (voir rubrique 5.3).

## **Allaitement**

On ne sait pas si Campath est ou non excrété dans le lait maternel. Si un traitement est nécessaire, l'allaitement doit être suspendu durant le traitement et pendant les 4 semaines au moins qui suivent son arrêt.

## **Fertilité**

Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer l'impact de Campath sur la fécondité. On ne sait pas si Campath est susceptible d'affecter la capacité de reproduction chez l'homme (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, la prudence s'impose car des cas de confusion et de somnolence ont été notifiés.

### **4.8. Effets indésirables**

Les tableaux ci-dessous montrent les effets indésirables classés selon la classe de systèmes d'organes MedDRA (MedDRA SOCs). Les fréquences sont basées sur les résultats d'essai clinique. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une réaction particulière et ses synonymes et conditions associés.

Les fréquences sont ainsi définies : très fréquents ( $\geq 1/10$ , fréquents), ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rares ( $< 1/10\ 000$ ). Aucune information n'est disponible pour les réactions indésirables plus rares, en raison de la taille de la population étudiée ; n=147 pour les patients en première ligne et n=149 pour les patients précédemment traités.

Les réactions indésirables les plus fréquentes liées à Campath sont les suivantes : réactions à la perfusion (pyrexie, frissons, hypotension, urticaire, nausées, rash, tachycardie, dyspnée), cytopénies (neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie, anémie), infections (virémie à cytomégalovirus, infection à cytomégalovirus, autres infections), symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale) et symptômes neurologiques (insomnie, anxiété). Les réactions indésirables graves les plus fréquentes sont les cytopénies, les réactions à la perfusion et l'immunosuppression/les infections.

#### **Effets indésirables chez les patients traités en première ligne**

Les données de tolérance chez les patients atteints de LLC-B traités en première ligne sont basées sur les effets indésirables observés chez 147 patients inclus dans une étude contrôlée, randomisée et traités par Campath en monothérapie administré à une dose de 30 mg par voie intraveineuse trois fois par semaine jusqu'à 12 semaines (période d'augmentation de dose incluse). Environ 97 % des patients traités en première ligne par Campath ont présenté des effets indésirables ; les réactions les plus fréquemment rapportées chez ces patients ont été généralement observées durant la première semaine de traitement.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés pendant le traitement ou dans les 30 jours qui suivent la fin du traitement avec Campath sont présentés par ordre décroissant de gravité.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquents</b>	<b>Fréquents</b>	<b>Peu fréquents</b>
Infections et infestations	Virémie à Cytomégalovirus	Pneumonie	Septicémie
	Infection à Cytomégalovirus	Bronchite	Bactériémie à Staphylocoque
		Pharyngite	Tuberculose
		Candidose buccale	Bronchopneumonie
			Herpès ophtalmique
			Infection à Streptocoque bêta hémolytique
			Candidose
			Candidose génitale
			Infection urinaire
			Cystite
			Teigne
			Nasopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie fébrile	Agranulocytose
		Neutropénie	Lymphopénie
		Leucopénie	Lymphadénopathie
		Thrombocytopénie	Epistaxis
		Anémie	
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique
			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte de poids	Syndrome de lyse tumorale
			Hyperglycémie
			Réduction du taux de protéines totales
			Anorexie
Affections psychiatriques		Anxiété	

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquents</b>	<b>Fréquents</b>	<b>Peu fréquents</b>
Affections du système nerveux		Syncope	Vertiges
		Etourdissement	
		Tremblement	
		Paresthésie	
		Hypoesthésie	
		Céphalée	
Affections oculaires			Conjonctivite
Affections cardiaques		Cyanose	Arrêt cardiaque
		Bradycardie	Infarctus du myocarde
		Tachycardie	Angine de poitrine
		Tachycardie sinusale	Fibrillation auriculaire
			Arythmie supraventriculaire
			Bradycardie sinusale
			Extrasystoles supraventriculaires
Affections vasculaires	Hypotension	Hypertension	Hypotension orthostatique
			Bouffée de chaleur
			Bouffée vasomotrice
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme	Hypoxie
		Dyspnée	Epanchement pleural
			Dysphonie
			Rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	Nausée	Vomissement	Iléus
		Douleur abdominale	Gêne buccale
			Gêne gastrique
			Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire	Allergie dermique	Rash prurigineux
	Rash	Prurit	Rash maculaire
		Hyperhydrose	Rash érythémateux
		Erythème	Dermatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	Douleur osseuse
		Douleur musculosquelettique	Arthralgie
		Dorsalgie	Douleur thoracique d'origine musculosquelettique
			Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires			Diurèse réduite
			Dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fatigue	Inflammation des muqueuses
	Frissons	Asthénie	Erythème au site de perfusion
			Œdème localisé
			Œdème au site de perfusion
			Malaise

Des réactions aiguës liées à la perfusion incluant fièvre, frissons, nausées, vomissements, hypotension, fatigue, éruptions cutanées transitoires, urticaire, dyspnée, céphalées, prurit et diarrhée ont été reportées. La majorité de ces réactions sont d'une gravité légère à modérée. Les réactions aiguës liées à la perfusion sont habituellement observées durant la première semaine de traitement, et diminuent considérablement par la suite. Des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 sont peu fréquentes après la première semaine de traitement.

Effets indésirables chez les patients ayant reçu Alemtuzumab en deuxième ligne

Les données de tolérance chez les patients atteints de LLC-B précédemment traités sont basées sur 149 patients inclus dans des études non comparatives avec Campath (Etudes 1,2, et 3). On peut s'attendre à ce que plus de 80 % des patients précédemment traités développent des effets indésirables; les réactions décrites le plus fréquemment sont habituellement observées durant la première semaine de traitement.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Infections et infestations	Septicémie	Infection à Cytomégalo­virus	Infection bactérienne
	Pneumonie	Infection à Pneumocystis jiroveci	Infection virale
	Herpes simplex	Pneumonie	Dermatite fongique
		Infection fongique	Laryngite
		Candidose	Rhinite
		Zona	Onychomycose
		Abcès	
		Infection urinaire	
		Sinusite	
		Bronchite	
		Infection des voies respiratoires supérieures	
	Pharyngite		
	Infection		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Maladie Lymphomateuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	Granulocytopénie	Neutropénie fébrile	Aplasie médullaire
	Thrombocytopénie	Pancytopénie	Coagulation intravasculaire disséminée
	Anémie	Leucopénie	Anémie hémolytique, Haptoglobine diminuée
		Lymphopénie	Insuffisance médullaire
		Purpura	Épistaxis
			Saignement gingival
		Valeurs hématologiques anormales	
Affections du système immunitaire			Réaction allergique
			Réactions anaphylactiques sévères et autres réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Hyponatrémie	Hypokaliémie
		Hypocalcémie	Diabète sucré aggravé
		Perte de poids	
		Déshydratation	
		Soif	

Affections psychiatriques		Confusion	Dépersonnalisation
		Anxiété	Troubles de la personnalité
		Dépression	Anomalies de la pensée
		Somnolence	Impuissance
		Insomnie	Nervosité

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Syncope
		Etourdissements	Troubles de la marche
		Tremblement	Dystonie
		Paresthésie	Hyperesthésie
		Hypoesthésie	Neuropathie
		Hyperkinésie	Dysgueusie
		Perte du goût	
Affections oculaires		Conjonctivite	Endophtalmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Surdité
			Acouphènes
Affections cardiaques		Palpitations	Arrêt cardiaque
		Tachycardie	Infarctus du myocarde
			Fibrillation auriculaire
			Tachycardie supraventriculaire
			Arythmies
			Bradycardie
			Anomalies de l'ECG
Affections vasculaires	Hypotension	Hypertension	Ischémie périphérique
		Angiospasme	
		Bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Hypoxie	Stridor
		Hémoptysie	Sensation de gorge serrée
		Bronchospasme	Infiltration pulmonaire
		Toux	Epanchement pleural
			Murmure vésiculaire atténué
			Troubles respiratoires
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Hémorragie digestive	Gastroentérite
	Nausée	Stomatite ulcérate	Ulcération de la langue
	Diarrhée	Stomatite	Gingivite
		Douleur abdominale	Hoquet
		Dyspepsie	Eructation
		Constipation	Sécheresse de la bouche
		Flatulences	
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Eruption bulleuse	Rash maculopapuleux
	Urticaire	Rash érythémateux	Troubles cutanés
	Rash cutané		
	Hyperhydrose		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	Douleurs des membres inférieurs
		Myalgie	Hypertonie
		Douleur osseuse	
		Dorsalgie	
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie
			Incontinence urinaire
			Diurèse réduite
			Polyurie
			Fonction rénale anormale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons	Douleur thoracique	Oedème pulmonaire
	Fièvre	Syndrome grippal	Oedème périphérique
	Fatigue	Mucite	Oedème périorbitaire
		Oedème buccal	Ulcération des muqueuses
		Oedème	Ecchymoses au site d'injection
		Asthénie	Dermatite au site d'injection
		Malaise	Douleur au site d'injection
		Sensation de changement de température	
		Réaction au site d'injection	
		Douleurs	

#### Effets indésirables observés lors du suivi après commercialisation

Réactions liées à la perfusion : Des événements graves avec une issue parfois fatale ont été observés incluant bronchospasme, hypoxie, syncope, infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), arrêt respiratoire, infarctus du myocarde, arythmies, insuffisance cardiaque aiguë et arrêt cardiaque, ont été observés. Des réactions anaphylactiques sévères et autres réactions allergiques, tels que des chocs anaphylactiques et angioedèmes, ont été signalées après injection de Campath. Ces réactions peuvent être atténuées ou évitées par une prémédication et par une augmentation progressive de la dose (voir rubrique 4.4).

Infections et infestations : Dans le cadre du suivi après commercialisation, des infections graves d'issue parfois fatale ont été rapportées : ces infections peuvent être d'origine virale (par ex. adénovirus, parainfluenza, hépatite B, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP)), bactérienne (y compris tuberculose, mycobactérioses atypiques, nocardiose), protozoaire (par ex. Toxoplasma gondii), et fongique (par exemple, mucormycose rhinocérébrale), y compris celles dues à la réactivation d'infections latentes. Il semble que la prophylaxie anti-infectieuse recommandée soit efficace en termes de réduction du risque de développement d'une PPC ou d'une infection à herpes (voir rubrique 4.4).

Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV, parfois d'évolution fatale, ont été observés.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Des hémorragies sévères ont été décrites.

Troubles du système immunitaire : Des phénomènes auto-immuns graves et parfois d'évolution fatale incluant anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopenie auto-immune, anémie aplasique, syndrome de Guillain Barré parfois dans sa forme chronique ainsi qu'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ont été rapportés. Un test de Coombs positif a également été décrit. Une réaction fatale de maladie du greffon contre l'hôte lors d'une transfusion (TAGVHD) a également été rapportée.

Métabolisme et troubles nutritionnels : un syndrome de lyse tumorale avec une issue fatale a été rapporté.

Troubles du système nerveux : une hémorragie intracrânienne, à l'issue fatale, a été rapportée chez des patients ayant une thrombocytopenie .

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie et réduction de la fraction d'éjection ont été observées chez des patients précédemment traités avec des agents cardiotoxiques.

#### 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 déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir PUT, section 3.1.



## 4.9. Surdosage

Des patients ont été exposés à des doses unitaires répétées de Campath allant jusqu'à 240 mg. La fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 tels que fièvre, hypotension ou anémie peut être plus élevée

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : [agents antinéoplasiques](#), anticorps monoclonaux, code ATC: L01XC04. L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé obtenu par manipulation génétique,

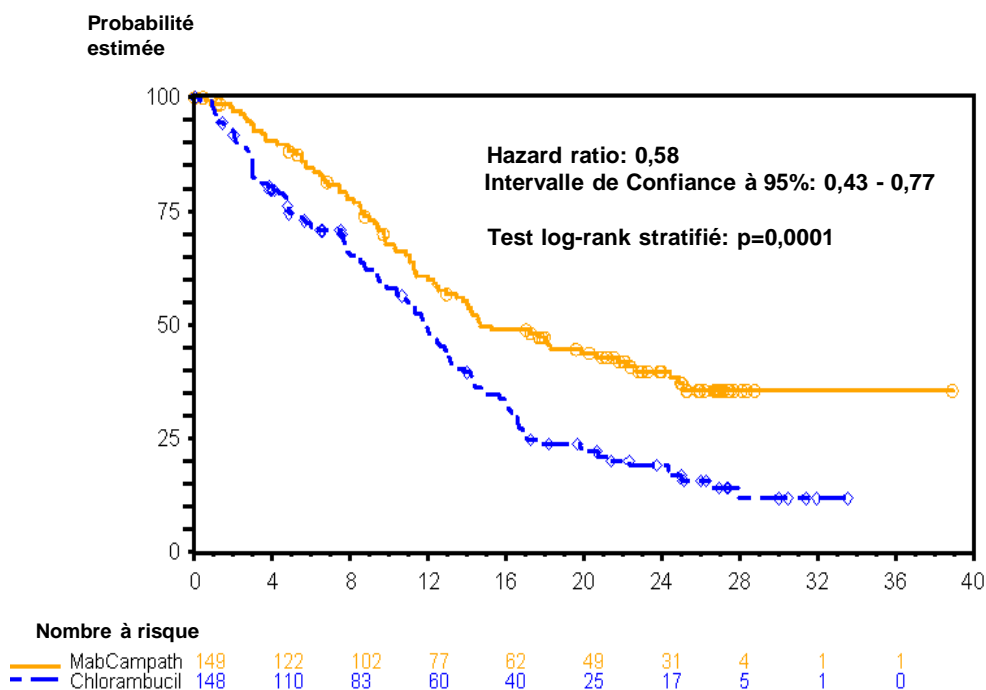
spécifique d'une glycoprotéine de 21-28 kD située à la surface des lymphocytes (CD52). Cette glycoprotéine est exprimée principalement à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins. L'alemtuzumab a été généré en insérant six régions déterminant la complémentarité obtenues à partir d'un anticorps monoclonal anti-IgG2a de rat dans une immunoglobuline humaine de type IgG1.

L'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes en se liant à la glycoprotéine CD52, un antigène non modulateur hautement exprimé présent à la surface de pratiquement tous les lymphocytes B et T, ainsi que des monocytes, thymocytes et macrophages. L'anticorps provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. L'antigène a été identifié dans un faible pourcentage (< 5%) de granulocytes, mais pas dans les érythrocytes ni les plaquettes. L'alemtuzumab ne semble pas endommager les cellules hématopoïétiques ni les cellules souches.

#### *Patients atteints de LLC-B traités en première ligne*

La tolérance et l'efficacité de Campath ont été évaluées dans une étude comparative de phase 3, ouverte, randomisée, chez des patients atteints de LLC-B au stade I-IV selon la classification Rai, première ligne (non traités précédemment) nécessitant un traitement (Etude 4). Campath s'est montré supérieur au chlorambucil sur le critère principal : survie sans progression (voir Figure 1).

Figure 1 : Survie sans progression dans l'étude de première ligne (par groupes de traitement)



Les objectifs secondaires comprenaient les taux de réponse complète (RC) et de réponse globale (RC et réponse partielle), calculés selon les critères NCIWG de 1996, la durée de réponse, le temps jusqu'à un traitement alternatif ainsi que la tolérance dans les deux groupes de traitement.

### Résumé de la population des patients en première ligne et des résultats

	Revue Indépendante Du Taux de Réponse et de la Durée		
	Campath n=149	Chlorambucil n=148	Valeur P
<b>Age median (Années)</b>	59	60	Sans Objet
<b>Stade III/IVde la maladie selon la classification de Rai</b>	33,6 %	33,1 %	Sans Objet
<b>Taux de Réponse Globale</b>	83,2 %	55,4 %	< 0,0001*
<b>Réponse complète</b>	24,2 %	2,0 %	< 0,0001*
<b>Maladie Résiduelle négative****</b>	7,4 %	0,0 %	0,0008*
<b>Réponse partielle</b>	59,1 %	53,4 %	Sans Objet
<b>Durée de la Réponse**, RC ou RP (Mois) K-M médian (Intervalle de Confiance à 95 %)</b>	N=124 16,2 (11,5 23,0)	N=82 12,7 (10,2 14,3)	Sans Objet
<b>Temps jusqu'à un Traitement Alternatif (Mois) K-M médian (Intervalle de Confiance à 95 %)</b>	23,3 (20,7 31,0)	14,7 (12,6 16,8)	0,0001***

\*Test du Chi 2 de Pearson chi-square ou Test Exact

\*\* Durée de la meilleure réponse

\*\*\* test log-rank stratifié par la classification Rai (Stade I-II vs III-IV)

\*\*\*\* par flux à 4 couleurs

### Analyses cytogénétiques chez les patients LLC-B en première ligne :

Le profil cytogénétique des LLC-B est de plus en plus reconnu comme source d'information importante pour le pronostic et permet également prévoir la réponse à certains traitements. Parmi les patients traités en première ligne (n=282) chez qui les données cytogénétiques à l'inclusion (FISH) étaient disponibles dans l'étude 4, des aberrations chromosomiques ont été détectées chez 82 % d'entre eux, alors qu'un caryotype normal était présent chez 18% d'entre eux. Les aberrations chromosomiques ont été classifiées selon le modèle hiérarchique de Döhner. Chez les patients en première ligne, traités soit par Campath soit par le chlorambucil, 21 patients avaient la délétion 17 p, 54 la délétion 11 q, 34 la trisomie 12, 51 un caryotype normal et 67 la seule délétion 13q.

Le taux de réponse globale était supérieur chez les patients traités par Campath ayant la délétion 11q (87 % contre 29 % ; p<0,0001) ou la seule délétion 13q (91 % contre 62 % ; p=0,0087), comparés à ceux traités par le chlorambucil. Une tendance vers l'amélioration du taux de réponse globale a été observée chez les patients avec la délétion 17p traités par Campath (64 % contre 20 % ; p=0,0805). Les rémissions complètes étaient aussi supérieures chez les patients avec la seule délétion 13q traités par Campath (27 % contre 0 % ; p=0,0009). La médiane de survie sans progression était supérieure chez les patients avec la seule délétion

13q traités par Campath (24,4 contre 13,0 mois ; p=0,0170 stratifiés par le Stade de Rai). Une tendance vers l'amélioration de la survie sans progression a été observée chez les patients avec la délétion 17p, la trisomie 12 et un caryotype normal, mais ceci n'a pas atteint le seuil de significativité en raison de la petite taille de l'échantillon.

*Evaluation du CMV par PCR :*

Dans l'étude contrôlée, randomisée chez les patients en première ligne (Etude 4), les patients dans le groupe Campath étaient testés chaque semaine pour le CMV par PCR (polymerase chain reaction) depuis l'initiation jusqu'à la fin du traitement, et toutes les 2 semaines dans les 2 mois qui ont suivi le traitement. Dans cette étude, une PCR asymptomatique positive au CMV a été rapportée chez 77/147 (52,4 %) des patients traités par Campath ; une infection à CMV symptomatique a été rapportée moins fréquemment chez 23/147 (16%) des patients traités par Campath. Dans le groupe Campath 36/77 (46,8 %) des patients avec PCR asymptomatique positive au CMV ont reçu un traitement antiviral et 47/77 (61 %) de ces patients ont vu leur traitement par Campath interrompu. La présence de PCR asymptomatique positive au CMV ou PCR symptomatique positive à l'infection par CMV pendant le traitement par Campath n'a eu aucun impact mesurable sur la survie sans progression.

*Patients atteints de LLC-B précédemment traités :*

La détermination de l'efficacité de Campath repose sur la réponse globale et les taux de survie. Les données obtenues durant trois études non contrôlées relatives à la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) sont résumées dans le tableau qui suit :

Paramètres relevant de l'efficacité	Etude 1	Etude 2	Etude 3
Nombre de patients	93	32	24
Groupe de diagnostic	Patients souffrant de LLC-B qui avaient reçu un agent alkylant et n'avaient pas répondu à la fludarabine.	Patients souffrant de LLC-B qui n'avaient pas répondu à une chimiothérapie conventionnelle ou qui avaient présenté une récurrence après un traitement de ce type.	Patients souffrant de LLC-B (et 1 patient souffrant de leucémie prolymphocytaire) qui n'avaient pas répondu à la fludarabine ou qui avaient présenté une récurrence après un traitement de ce type.
Age médian (ans)	66	57	62
Caractéristiques de la pathologie (%) Stade III/IV selon la classification de Rai 'Symptômes B'	76 42	72 31	71 21
Thérapies antérieures (%) Agents alkylants Fludarabine	100 100	100 34	92 100
Nombre de protocoles de traitement antérieurs (extrêmes)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Schéma posologique initial	Augmentation progressive de 3 à 10 à 30 mg	Augmentation progressive de 10 à 30 mg	Augmentation progressive de 10 à 30 mg
Schéma posologique final	30 mg iv 3 fois par semaine	30 mg iv 3 fois par semaine	30 mg iv 3 fois par semaine
Taux de réponse globale (%) (Intervalle de confiance à 95%) Réponse totale Réponse partielle	33 (23-43) 2 31	21 (8-33) 0 21	29 (11-47) 0 29
Durée médiane de la réponse (mois) (Intervalle de confiance à 95%)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Temps médian jusqu'à la réponse (mois) (Intervalle de confiance à 95%)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Durée de la survie sans évolution (mois) (Intervalle de confiance à 95%)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Survie (mois): (Intervalle de confiance à 95%) Chez tous les patients Chez les 'répondants'	16 (12-22) 33 (26-NA)	26 (12-44) 44 (28-NA)	28 (7-33) 36 (19-NA)

NA = non atteint

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Campath a été établie chez des patients présentant une leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) qui n'avaient pas répondu à une thérapie antérieure par des antipurines. Campath a été administré en perfusion intraveineuse sur 2 heures selon le schéma posologique recommandé (dose initiale de 3 mg puis augmentation progressive jusqu'à 30 mg, 3 fois par semaine et pendant 12 semaines au maximum). Les résultats ont montré que le modèle pharmacocinétique de Campath est à deux compartiments, et que la cinétique d'élimination est non linéaire. Après l'administration de la dernière dose de 30 mg, le volume de distribution médian a atteint 0,15 l/kg (extrêmes : 0,1-0,4 l/kg) à l'état d'équilibre, ce qui indique que le composé est distribué principalement dans les compartiments liquidiens extracellulaire et plasmatique. La clairance systémique a diminué après des administrations itératives en raison d'une réduction de la clairance sous la médiation des récepteurs de CD52 (c.-à-d. résultant de la déperdition des récepteurs de CD52 à la périphérie). Avec des administrations répétées et l'augmentation consécutive de la concentration plasmatique, l'élimination a eu lieu suivant une cinétique d'un ordre proche de 0. À ce titre, la demi-vie a été de 8 heures (extrêmes : 2-32 heures), après la première dose de 30 mg, et de 6 jours (extrêmes : 1-14 jours) après la dernière dose de 30 mg. L'état d'équilibre des concentrations a été atteint après environ 6 semaines d'administration. En ce qui concerne la pharmacocinétique, aucune différence manifeste selon le sexe ni effet de l'âge n'ont été détectés.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

L'évaluation préclinique de l'alemtuzumab chez l'animal a été limitée au singe cynomolgus car l'antigène CD52 n'est pas exprimé dans les espèces autres que les primates.

L'effet lié au traitement le plus fréquemment mis en évidence dans cette espèce a été une lymphocytopenie. Un petit effet cumulatif sur le degré de déplétion lymphocytaire a été observé dans les études réalisées à doses répétées par rapport à celles réalisées avec une dose unique. La déplétion lymphocytaire a été réversible rapidement à l'arrêt du traitement. Une neutropénie réversible a été décrite durant un traitement de 30 jours par voie intraveineuse ou sous-cutanée, mais pas après l'administration de doses uniques ni après une administration quotidienne pendant 14 jours. Les examens histopathologiques effectués sur des échantillons de moelle osseuse n'ont fait ressortir aucune modification attribuable au traitement. A des doses intraveineuses uniques de 10 et 30 mg/kg, le produit a provoqué une hypotension d'une sévérité modérée à élevée et proportionnelle à la dose, accompagnée d'une légère tachycardie.

Une fixation de Campath au fragment Fab a été observée dans les tissus lymphoïdes et dans le système des phagocytes mononucléés. Une fixation au fragment Fab significative a également été mise en évidence dans l'appareil reproducteur masculin (épididymes, sperme, vésicules séminales) et dans la peau.

Aucune autre observation n'est ressortie des études de toxicité susmentionnées qui fournisse une information d'une pertinence significative à l'usage clinique.

Aucune étude n'a été menée à court ou à long terme chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène et mutagène de Campath.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Edétate disodique Polysorbate 80

Chlorure de potassium

Phosphate monobasique de potassium

Chlorure de sodium

Phosphate dibasique de sodium

Eau pour préparations injectables

### 6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Il n'existe pas d'incompatibilités connues avec d'autres médicaments. Cependant, d'autres médicaments ne doivent pas être ajoutés à la perfusion de Campath ou perfusés simultanément dans la même voie intraveineuse.

### 6.3. Durée de conservation

Flacon fermé : 3 ans.

Solution reconstituée: Campath ne contient pas de conservateurs antimicrobiens. Campath doit être utilisé dans les 8 heures qui suivent la reconstitution. Les solutions peuvent être conservées à 15°C-30 °C ou au réfrigérateur. Ceci n'est applicable que si la préparation de la solution a lieu dans des conditions aseptiques strictes et si la solution est maintenue à l'abri de la lumière.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 °C-8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

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

Flacons en verre clair de type I, fermé par un bouchon de caoutchouc, contenant 1 ml de solution. Présentation : carton de 3 flacons.

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

Avant l'administration, le contenu du flacon doit être inspecté pour vérifier que le produit est exempt de particules et que sa couleur est normale. Si des particules sont présentes ou si la coloration de la solution à diluer est anormale, le flacon ne doit pas être utilisé.

Campath ne contient pas de conservateurs antimicrobiens, c'est la raison pour laquelle il est recommandé de préparer la solution pour perfusion IV de Campath en appliquant des techniques aseptiques, de perfuser la solution diluée dans les 8 heures qui suivent sa reconstitution et de la protéger de la lumière. La quantité requise du contenu du flacon doit être ajoutée à 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à

9 mg/ml (0,9%) ou d'une solution pour perfusion de glucose à 5%. La poche doit être retournée délicatement pour mélanger la solution.

Prendre des précautions particulières afin de s'assurer de la stérilité de la solution car elle ne contient pas de conservateurs antimicrobiens.

Aucun médicament ne doit être ajouté à la solution pour perfusion de Campath, ou administré simultanément dans la même tubulure de perfusion (voir rubrique 4.5).

La prudence s'impose durant la manipulation et la préparation de la solution de Campath. Il est recommandé de porter des gants en latex et des lunettes de protection afin d'éviter toute exposition en cas de cassure du flacon ou de tout autre déversement accidentel.

Les femmes enceintes ou celles qui essayent de le devenir ne doivent pas manipuler Campath.

Il convient de respecter les procédures correctes de manipulation et d'élimination. Tout excédent ou déchet doit être incinéré.

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

**SANOFI-AVENTIS France**

82, AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

FRANCE

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

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

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

A remettre au patient avant toute prescription

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

CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Votre médecin vous a proposé un traitement par CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

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

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

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

CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM

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

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

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 12 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**

Le responsable du traitement des données est Sanofi-aventis France en tant que titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Sanofi-aventis France et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par votre mois et votre année de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours en charge du suivi de l'ATU.

En application de la réglementation Européenne en vigueur concernant la protection des données personnelles (Règlement Général sur la Protection des Données – RGPD – du 27 avril 2016)

- vous disposez d'un droit d'accès, de limite d'accès et de rectification sur vos données informatisées ; ce droit s'exerce auprès de votre médecin, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix ;
- vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données susceptibles d'être utilisées.
- vous pouvez contacter le délégué à la protection des données de Sanofi-aventis France à l'adresse suivante : Global Privacy Office, Sanofi, 54 rue La Boétie, 75008 PARIS, France.

- vous avez également le droit de signaler une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL).

## **2) Informations sur CAMPATH (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (notice destinée au patient)**

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Ce texte reprend strictement toutes les informations contenues dans la notice de MabCampath® 30 m/ml telle que validée en mai 2011 par l'agence européenne du médicament (EMA) avant l'abrogation de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Le médicament peut vous être prescrit dans d'autres situations cliniques que celles mentionnées dans cette notice.

Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.



## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

*Ce document reprend strictement toutes les informations contenues dans la notice de MabCampath® 30 mg/ml telle que validée en mai 2011 par l'agence européenne du médicament (EMA) avant l'abrogation de l'Autorisation de Mise sur le Marché*

### CAMPATH (alemtuzumab) 30 m/ml, solution à diluer pour perfusion

**L'utilisation de ce médicament est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation et à une procédure de surveillance par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

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

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

Campath est utilisé dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), un cancer des lymphocytes (qui sont un type de globules blancs).

La substance active de Campath, l'alemtuzumab, est un anticorps monoclonal. Un anticorps monoclonal est un anticorps (un type de protéine) qui a été conçu pour reconnaître et se lier à une structure spécifique (appelée antigène) présente sur certaines cellules de l'organisme. Chez les patients atteints de LLC, les lymphocytes sont produits en trop grand nombre. L'alemtuzumab a été conçu pour se lier à une glycoprotéine (une protéine enveloppée de molécules de sucre) présente à la surface des lymphocytes. Cette liaison a pour effet de détruire les lymphocytes, ce qui permet de contrôler la LLC.

#### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CAMPATH ?

##### N'utilisez jamais Campath :

- si vous êtes allergique à l'alemtuzumab ou à des protéines d'origine similaire, ou à l'un des autres ingrédients de Campath (voir rubrique 6 « Informations supplémentaires »). Votre médecin vous informera en conséquence
- si vous souffrez d'une infection
- si vous avez le VIH
- si vous présentez une autre tumeur maligne évolutive
- si vous êtes enceinte (reportez-vous également à la rubrique « Grossesse »). Avertissements et précautions

Des précautions particulières sont requises avec Campath dans les circonstances suivantes :

Au début du traitement par Campath, il est possible que vous développiez des effets indésirables peu après les premières perfusions (reportez-vous à la rubrique 4 "Effets indésirables éventuels"). Ces effets s'apaiseront au fur et à mesure que le traitement sera poursuivi.

Vous pourrez également recevoir :

- des stéroïdes, des antihistaminiques ou des analgésiques (traitement de la fièvre) pour les atténuer.

La dose de Campath ne sera pas augmentée tant que les effets indésirables n'auront pas diminué.

Le traitement par Campath est susceptible de réduire vos résistances naturelles contre les infections.

- des antibiotiques et des antiviraux pourront vous être prescrits afin de vous apporter une protection supplémentaire.

Des symptômes dus à une infection virale particulière, l'infection par le *CMV (Cytomegalovirus)*, seront recherchés pendant votre traitement par Campath et pendant au moins les deux mois qui suivent.

Vous ferez l'objet d'une surveillance médicale particulière si vous :

- présentez une maladie cardiaque ou des douleurs thoraciques et/ou si vous êtes traité pour une tension artérielle trop élevée, en raison de l'augmentation du risque d'aggravation de ces affections lors du traitement par Campath.

Les patients présentant ces pathologies ont plus de risques d'avoir une crise cardiaque.

- avez reçu une chimiothérapie ou pris des médicaments susceptibles de provoquer une lésion cardiaque, votre médecin peut vouloir surveiller votre fonction cardiaque (ECG, fréquence cardiaque, poids corporel) pendant le traitement par Campath.
- avez d'autres effets indésirables, le plus souvent des perturbations des éléments du sang, liés à la prise de Campath.

Votre médecin surveillera étroitement les effets du traitement en vous examinant et en prélevant des échantillons de sang pour effectuer régulièrement des analyses.

- avez plus de 65 ans en raison d'une tolérance moindre à ce médicament.

Vous pouvez faire une réaction allergique ou une réaction d'hypersensibilité à la solution de Campath, en particulier à la protéine qu'elle contient, pendant la perfusion. Dans ce cas, votre médecin vous administrera le traitement approprié.

En raison du risque de réaction fatale lors de transfusion de produits sanguins après traitement par Campath, il est recommandé d'envisager avec votre médecin l'irradiation des produits sanguins avant leur transfusion.

Vous devez informer votre médecin si vous ressentez des symptômes inhabituels après une transfusion.

Campath n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 17 ans, ni chez les patients qui présentent des problèmes rénaux ou hépatiques.

### **Autres médicaments et Campath**

Si vous prenez ou avez récemment pris un autre médicament, veuillez en informer votre médecin, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

En particulier, vous ne devez pas recevoir Campath dans les 3 semaines qui suivent un traitement par tout autre agent anticancéreux. En outre, vous ne devez pas être immunisé(e) par des vaccins vivants atténués durant le traitement et pendant les 12 mois qui suivent. Demandez conseil à votre médecin avant de recevoir tout vaccin.

## Grossesse

Campath ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, en conséquence si vous :

- êtes enceinte ou si vous pensez l'être, vous devez immédiatement en informer votre médecin.
- êtes une femme en âge de procréer ou un homme fertile, vous devez utiliser des méthodes contraceptives efficaces avant de commencer le traitement, pendant le traitement, et pendant 6 mois après l'arrêt de celui-ci.

## Allaitement

Vous devez cesser d'allaiter quand vous commencez le traitement, et ne pas le reprendre pendant 4 semaines au moins après l'arrêt du traitement et sans avoir consulté votre médecin à ce sujet.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de Campath sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, vous devez être prudent car des phénomènes de confusion et de somnolence ont été observés.

Demandez conseil à votre médecin.

## 3. COMMENT UTILISER CAMPATH ?

Campath est administré dans l'une de vos veines grâce à un goutte-à-goutte (voir également « Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé »).

L'administration de Campath dure environ 2 heures.

Le traitement par Campath peut être poursuivi pendant 12 semaines au maximum, en fonction de l'évolution de votre état de santé.

La première semaine, votre médecin augmentera lentement la dose de Campath pour réduire la possibilité de développer des effets indésirables et pour permettre à votre organisme de mieux tolérer le traitement.

Si vous ressentez des effets indésirables, votre médecin peut être amené à revenir à une dose initiale plus basse jusqu'à ce que ces effets indésirables se dissipent ou s'atténuent. Votre médecin exercera une surveillance étroite et décidera quelle quantité appropriée de Campath il convient de vous administrer durant l'ensemble de la période de traitement.

Si vous avez reçu une quantité de Campath qui excède la dose recommandée :

Votre médecin mettra en place un traitement approprié si vous présentez tout effet indésirable.

## 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

Votre médecin peut vous prescrire d'autres médicaments ou modifier la dose de Campath afin d'atténuer tout effet indésirable éventuel (voir la rubrique 2, « *Des précautions particulières sont requises* »).

Des effets indésirables graves tels que difficultés à respirer, une inflammation des poumons, un essoufflement extrême, une perte de connaissance, une crise cardiaque, une diminution du taux sanguin de globules rouges et une diminution du nombre de plaquettes sanguines, des infections, un saignement dans le cerveau (hémorragie intracrânienne) ont été décrits avec une issue fatale. Des maladies causées par un système immunitaire hyperactif, qui attaque votre propre organisme, peuvent entraîner une chute du nombre de globules rouges, de globules blancs et/ou de plaquettes et des troubles neurologiques, et également s'avérer fatales. Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, avertissez immédiatement votre médecin.

De plus, des résultats de tests indiquant la présence d'anticorps susceptibles de détruire les globules rouges (test de Coombs) ont été rapportés.

Effets indésirables très fréquents (observés chez au moins 1 patient sur 10 au cours des essais cliniques) :

Habituellement, une ou plusieurs de ces réactions sont observées durant la semaine qui suit la mise en oeuvre du traitement :

- Fièvre, frissons/tremblements, suées, nausées (envies de vomir), vomissements, tension artérielle basse, diminution du nombre de globules blancs/rouges, infections incluant pneumonie et empoisonnement du sang, irritation et/ou ampoules au niveau de la bouche, diminution du nombre de plaquettes sanguines, fatigue, éruptions cutanées transitoires, démangeaisons, augmentation des lésions rouges de la peau, essoufflement, maux de tête, diarrhée et perte de l'appétit.

Il s'agit généralement de réactions légères à modérées, dont l'intensité diminue ensuite au cours du traitement.

**Effets indésirables fréquents (observés chez 1 à 10 patients sur 100 au cours des essais cliniques) :**

- tension artérielle élevée, accélération ou ralentissement de la fréquence cardiaque, palpitations (sensations que le coeur bat très vite), spasmes au niveau des vaisseaux sanguins
- rougeurs du visage, ecchymoses sur la peau
- modification du goût
- baisse de la sensibilité au toucher
- étourdissements, sensations vertigineuses, évanouissement, frissons ou tremblements, agitation
- inflammation des yeux (ex : conjonctivite)
- fourmillements ou sensation de brûlure au niveau de la peau
- fonction hépatique anormale, constipation, indigestion, flatulence
- inflammation, irritation et/ou sensation de constriction dans les poumons, la gorge et/ou les sinus, diminution de l'apport en oxygène aux organes du corps, toux, toux avec rejets de sang
- saignements abdominaux (par exemple dans l'estomac et l'intestin)
- réactions au point d'injection incluant rougeur, gonflement, douleurs, contusions (bleus) et inflammation
- sensation de malaise général, faiblesse, douleurs dans diverses régions du corps (muscles, dos, thorax, os, articulations, estomac et intestin)
- perte de poids, déshydratation, soif, gonflement de la partie basse des jambes, sensation de
- changements de la température, faibles taux sanguins en sodium ou calcium
- symptômes grippaux
- abcès, rougeur cutanée ou éruption cutanée allergique, formation de cloques au niveau de la peau
- confusion, anxiété, dépression, insomnie

**Effets indésirables peu fréquents (observés chez 1 à 10 patients sur 1000 au cours des essais cliniques) :**

- des troubles de la moelle osseuse
- des troubles cardiaques (arrêt du coeur, crise cardiaque, insuffisance cardiaque, fréquence cardiaque irrégulière)
- des troubles sanguins (coagulation anormale, protéines réduites, faible taux de potassium)
- sucre élevé dans le sang, aggravation d'un diabète
- des saignements et une inflammation des gencives, des cloques sur la langue, des saignements de nez
- la présence de fluides dans les poumons, des difficultés à respirer, des sons rauques à la respiration, le
- nez qui coule, des effets anormaux au niveau des poumons, des troubles des ganglions lymphatiques
- une nervosité, des pensées anormales
- un gonflement autour des yeux
- des tintements dans les oreilles, une surdité

- des hoquets, éructation
- un enrouement
- des anomalies de la fonction rénale
- une paralysie de l'intestin grêle
- une impuissance
- un déséquilibre, une augmentation du tonus musculaire
- une augmentation anormale ou une altération de la sensibilité au toucher
- des sensations/sentiments ou mouvements anormaux
- des douleurs à la miction, une diminution du volume des urines, une augmentation de la fréquence des mictions, du sang dans les urines, une incontinence
- un syndrome de lyse tumorale (un trouble métabolique qui peut démarrer par des douleurs dans le côté et du sang dans les urines)

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

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

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER CAMPATH ?**

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

Ne pas utiliser Campath après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon après « EXP ». La date d'expiration correspond au dernier jour du mois indiqué.

Conserver au réfrigérateur (de 2°C à 8°C)

Ne pas congeler

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.

Campath doit être utilisé dans les 8 heures suivant la dilution. Pendant cette période, la solution peut être stockée entre 15°C et 30°C ou réfrigérée.

Ne pas utiliser Campath si vous remarquez des signes de décoloration ou des particules avant l'administration.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

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

### **Ce que contient Campath**

La substance active est l'alemtuzumab.

1 ml contient 30 mg d'alemtuzumab.

Chaque flacon renferme 30 mg d'alemtuzumab.

Les autres composants sont l'édétate de sodium, le polysorbate 80, le chlorure de potassium, le phosphate de potassium dihydrogéné, le chlorure de sodium, le phosphate de sodium dibasique et l'eau pour injection.

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

Campath est une solution à diluer pour perfusion, contenue dans un flacon en verre.

Chaque carton de Campath contient 3 flacons.

### 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 sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

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)

<div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">Personne ayant présenté l'événement indésirable</div> <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 F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/></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> <div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 5px;">Antécédents du patient</div>	<div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</div> <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> <div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 5px;">Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</div> <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>	<div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</div> <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

<div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">Événement indésirable</div> <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>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">Evolution</div> <p><b>Guérison</b></p> <p>sans séquelle</p> <p>avec séquelles, lesquelles</p> <p>en cours</p> <p><b>Sujet non encore rétabli</b></p> <div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 5px;">Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...)</div> <p>NON    OUI</p> <p>Préciser : <input style="width: 90%;" type="text"/></p>
--	---



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

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

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

**Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examen 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 Vigiliances, 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:pharmacovigilance@psl.aphp.fr">pharmacovigilance@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:pharmacovigilance@chu-poitiers.fr">pharmacovigilance@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>

## **ANNEXES C**

**C1 : Fiche de demande d'accès au traitement**

**C2 : Fiche de suivi de traitement**

**C3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu**

**C4 : Fiche de signalement de grossesse**

**C5 : Fiche d'arrêt de traitement**

C1 - Fiche de demande d'accès au traitement

**C1 - FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT**

**A joindre au formulaire de demande d'ATU**

**Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative**

**Campath (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

**PATIENT :**

Date de naissance :   /      
 Sexe : M  F

**DIAGNOSTIC :**

- LLC à cellules B**      Date de diagnostic initial de la LLC :   /   /    
  - délétion 17p**                                  Oui  Non
  - traitement antérieur par fludarabine** Oui  Non\*  si non, préciser : .....
- Autres**  
 .....  
 .....

**Autres renseignements :**

- Infection générale évolutive    Oui       Non
- Infection par le virus de l'immunodéficiência humaine      Oui       Non
- Tumeur maligne évolutive    Oui       Non
- Grossesse    Oui       Non
  
- Poursuite d'un traitement en cours par Mabcampath<sup>®</sup>      Oui\*       Non
- Si oui, date du début de traitement : .....
  
- Schéma thérapeutique envisagé :     3 administrations par semaine et escalade de dose jusqu'à 30 mg/ml par perfusion intraveineuse sur deux heures environ pendant 12 semaines  
      Autre : justifier :  
     .....

**A COMPLETER DANS LE CAS D'UNE PATIENTE SUSCEPTIBLE DE PROCREER**

Existence d'une méthode efficace de contraception :  
 Oui  
 Non : pourquoi ?

**Je soussigné Dr \_\_\_\_\_ m'engage à fournir à l'ANSM et au laboratoire Sanofi-aventis France la fiche de suivi de traitement à 3 mois et, le cas échéant, la fiche d'arrêt de traitement**

<p><b>Nom du Médecin :</b></p> <p>Hôpital :          Service :          Adresse :          Tel :                      Fax :          Email :</p> <p>Date :          Cachet et signature du Médecin</p>	<p><b>Nom du Pharmacien :</b></p> <p>Hôpital :          Tel :    Fax :          Email :</p> <p>Date :          Cachet et signature du Pharmacien :</p>
--	--

Merci de bien vouloir adresser cette fiche et le formulaire Cerfa au pharmacien de votre établissement qui l'enverra par fax à l'ANSM – Unité ATU fax : 01 55 87 36 12

Pour la commande de produit, une copie de cette fiche et la copie de l'ATU nominative octroyée par l'ANSM devront être adressées par fax à Sanofi-aventis France par fax au +33 (0)1 57 63 36 89 ou par e-mail à l'adresse FR-ATU-INFOMED@sanofi.com.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition, pour des motifs légitimes, sur les données vous concernant que vous pouvez exercer en vous adressant à l'adresse mail suivante : Privacy-Office-France@sanofi.com.

## C2 - Fiche de suivi de traitement

**C2 - FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative**  
**Campath (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

page 1/1

**PATIENT :**Date de naissance : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| Sexe : M  F **Traitement par Campath®****Le patient a-t-il reçu toutes les injections (soit 3 inj / sem durant 12 semaines)**

	Mois 1	Mois 2	Mois 3
Semaine 1	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser
Semaine 2	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser
Semaine 3	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser
Semaine 4	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non préciser

**Effets indésirables / arrêt de traitement :**Le patient a-t-il présenté un ou plusieurs effet(s) indésirable(s)? Oui\*  Non 

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

\*Si oui, veuillez

Lister tout effet indésirable pour lequel vous suspectez une relation avec Campath :

Compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » (voir Annexe D4) et la faxer dès que possible à la Pharmacovigilance du laboratoire Sanofi-aventis France au 01 57 63 39 32.Le traitement a-t-il été interrompu? Oui  Non 

	Date d'interruption	Date de reprise	Raison de l'arrêt *
Arrêt temporaire n° 1	...../...../.....	...../...../.....	
Arrêt temporaire n° 2	...../...../.....	...../...../.....	
Arrêt temporaire n° 3	...../...../.....	...../...../.....	

Si le traitement **est définitivement arrêté, compléter la fiche d'arrêt de traitement** (Annexe D3) qui doit être adressée au laboratoire Sanofi-aventis France par fax au 01 57 63 36 89

<b>Nom du Médecin :</b> Hôpital : Service : Tel : Fax : Email : Date : Cachet et signature du Médecin	<b>Nom du Pharmacien :</b> Hôpital : Tel : Fax : Email : Date : Cachet et signature du Pharmacien
---	--

**Merci de bien vouloir adresser cette fiche à votre pharmacien, qui se chargera de la transmettre par fax à : Sanofi-aventis France** par fax au +33 (0)1 57 63 36 89 ou par e-mail à l'adresse FR-ATU-INFOMED@sanofi.com. Pour la commande de produit, une copie de cette fiche et la copie de l'ATU nominative octroyée par l'ANSM devront être adressées par fax à **Sanofi-aventis France** par fax au +33 (0)1 57 63 36 89 ou par e-mail à l'adresse FR-ATU-INFOMED@sanofi.com.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition, pour des motifs légitimes, sur les données vous concernant que vous pouvez exercer en vous adressant à l'adresse mail suivante : Privacy-Office-France@sanofi.com.

### C3 - Fiche d'arrêt de traitement





## C4 - Fiche de déclaration d'effet indésirable

**SANOFI**  
**Formulaire de recueil d'effets indésirables (EI)**  
**et de situations de pharmacovigilance pour l'ATU nominative CAMPATH®**  
*Les champs grisés sont uniquement destinés à Sanofi-Aventis France*

**Personne remplissant ce formulaire :**

Nom, Titre :

Numéro de Téléphone :

Adresse email :

Déclaration  Initial  de Suivi

Clock Start Date (CSD) : / /

**Type du Programme :**

ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative

Nom du Programme : ATU Campath

Study ID :

N° d'inclusion | \_\_\_\_\_ |

N° AWARE :

N° PTC locale :

N° PTC globale :

*Les champs grisés sont uniquement destinés à Sanofi-Aventis France*

**Information du Patient** (Complétez toutes les informations disponibles):

Prénom du Patient / Initiale :

Nom du Patient /Initiale :

Sexe : F  M  Age :

**Médicament(s) Suspect(s)** (Complétez toutes les informations disponibles):

Nom du médicament (Nom de marque / DCI)	Relation Causale entre l'effet et le produit suspect (Oui/non)	Indication	Dosage /Unité	Fréquence	Voie d'administration	Date de Début du traitement (JJ/MMM/AAA)	Date de fin (JJ/MMM/AAAA) ou en cours ?	Mesure prise vis-à-vis du produit suspecté	Numéro de lot

**Evènement Indésirable** Complétez toutes les informations disponibles. (Si plus d'un EI rapporté, complétez la page 3) :

Date de survenue (JJ/MMM/AAAA) : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Date de fin ou durée (JJ/MMM/AAAA) : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Description de l'effet** (Ci-dessous donnez les détails cliniques, y compris les autres raisons qui peuvent expliquer la survenue de l'EI, les résultats des examens pertinents, et les traitements nécessaires. Si plus d'un EI rapporté, complétez la page 3)

<b>Effet =</b>
<b>Description de l'effet</b>

<b>Imputabilité française</b>

<p><b>Evolution de l'effet</b></p> <input type="checkbox"/> Guérison, <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle, (Précisez la nature des séquelles : _____), <input type="checkbox"/> En cours de guérison, <input type="checkbox"/> Non rétabli, <input type="checkbox"/> Inconnue, <input type="checkbox"/> Fatale.	<p><b>Si la personne est décédée :</b></p> Date de décès : ___ / ___ / ___ Cause du décès : Résultat de l'autopsie
<p><b>Gravité</b></p> L'effet indésirable a-t-il conduit à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ? L'effet indésirable a-t-il évolué en risque immédiat de décès ? L'effet indésirable a-t-il évolué en invalidité ou incapacité persistante ou significative ? L'effet indésirable est-il une anomalie congénitale ou une malformation congénitale ? Y a-t-il une suspicion de transmission d'un agent infectieux ? S'agit-il d'un autre effet médicalement important ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

**Médicaments Concomitants / dispositif médical concomitant / vaccin concomitant pris quand l'EI est survenu, mais qui ne sont pas suspectés (Complétez toutes les informations disponibles) :**

Nom du médicament (Nom de marque / DCI)	Indication	Dosage /Unité	Fréquence	Voie d'administration	Date de Début du traitement (JJ/MMM/AAAA)	Date de fin (JJ/MMM/AAAA) ou en cours ?

**Antécédents Médicaux /Facteurs de Risque (Décrivez les informations pertinentes complémentaires, ex : antécédents médicaux ou chirurgicaux, les traitements précédents, les pathologies en cours, les facteurs de risque tels que les allergies, la prise d'alcool ou abus de drogues, etc.):**

**Information du Notificateur (personne qui rapporte cet effet indésirable) :**

Nom : \_\_\_\_\_ Adresse : \_\_\_\_\_

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

Le notificateur est-il un professionnel de santé ? oui  non  ; si oui, merci de préciser :

médecin,  pharmacien,  infirmière,  attaché de recherche clinique,  autre : \_\_\_\_\_

## EFFET INDESIRABLE 2

**Médicament(s) Suspect(s)** (Complétez toutes les informations disponibles):

Nom du médicament (Nom de marque / DCI)	Relation Causale entre l'effet et le produit suspect (Oui/non)	Indication	Dosage /Unité	Fréquence	Voie d'administration	Date de Début du traitement (JJ/MMM/AAA)	Date de fin (JJ/MMM/AAAA) ou en cours ?	Mesure prise vis-à-vis du produit suspecté	Numéro de lot

**Evènement Indésirable** Complétez toutes les informations disponibles

Date de survenue (JJ/MMM/AAAA) : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Date de fin ou durée (JJ/MMM/AAAA) : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Description de l'effet** (Ci-dessous donnez les détails cliniques, y compris les autres raisons qui peuvent expliquer la survenue de l'EI, les résultats des examens pertinents, et les traitements nécessaires. *Si plus d'un EI rapporté, complétez la page 3*)

<b>Effet =</b>
<b>Description de l'effet</b>
<b>Imputabilité française</b>

<p><b>Evolution de l'effet</b></p> <p><input type="checkbox"/> Guérison,</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle, (Précisez la nature des séquelles : _____),</p> <p><input type="checkbox"/> En cours de guérison,</p> <p><input type="checkbox"/> Non rétabli,</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue,</p> <p><input type="checkbox"/> Fatale.</p>	<p><b>Si la personne est décédée :</b></p> <p>Date de décès : ____ / ____ / ____</p> <p>Cause du décès :</p> <p>Résultat de l'autopsie</p>
<p><b>Gravité</b></p> <p>L'effet indésirable a-t-il conduit à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ?</p> <p>L'effet indésirable a-t-il évolué en risque immédiat de décès ?</p> <p>L'effet indésirable a-t-il évolué en invalidité ou incapacité persistante ou significative ?</p> <p>L'effet indésirable est-il une anomalie congénitale ou une malformation congénitale ?</p> <p>Y a-t-il une suspicion de transmission d'un agent infectieux ?</p> <p>S'agit-il d'un autre effet médicalement important ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>

### EFFET INDESIRABLE 3

**Médicament(s) Suspect(s)** (Complétez toutes les informations disponibles):

Nom du médicament (Nom de marque / DCI)	Relation Causale entre l'effet et le produit suspect (Oui/non)	Indication	Dosage /Unité	Fréquence	Voie d'administration	Date de Début du traitement (JJ/MMM/AAA)	Date de fin (JJ/MMM/AAAA) ou en cours ?	Mesure prise vis-à-vis du produit suspecté	Numéro de lot

**Evènement Indésirable** Complétez toutes les informations disponibles

Date de survenue (JJ/MMM/AAAA) : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Date de fin ou durée (JJ/MMM/AAAA) : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Description de l'effet** (Ci-dessous donnez les détails cliniques, y compris les autres raisons qui peuvent expliquer la survenue de l'EI, les résultats des examens pertinents, et les traitements nécessaires. *Si plus d'un EI rapporté, complétez la page 3*)

<b>Effet =</b>
<b>Description de l'effet</b>
<b>Imputabilité française</b>

<p><b>Evolution de l'effet</b></p> <p><input type="checkbox"/> Guérison,</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle, (Précisez la nature des séquelles : _____),</p> <p><input type="checkbox"/> En cours de guérison,</p> <p><input type="checkbox"/> Non rétabli,</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue,</p> <p><input type="checkbox"/> Fatale.</p>	<p><b>Si la personne est décédée :</b></p> <p>Date de décès : ____ / ____ / ____</p> <p>Cause du décès :</p> <p>Résultat de l'autopsie</p>
<p><b>Gravité</b></p> <p>L'effet indésirable a-t-il conduit à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ?</p> <p>L'effet indésirable a-t-il évolué en risque immédiat de décès ?</p> <p>L'effet indésirable a-t-il évolué en invalidité ou incapacité persistante ou significative ?</p> <p>L'effet indésirable est-il une anomalie congénitale ou une malformation congénitale ?</p> <p>Y a-t-il une suspicion de transmission d'un agent infectieux ?</p> <p>S'agit-il d'un autre effet médicalement important ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>

## C5 - Fiche de signalement grossesse

**FICHE de RECUEIL**  
**GROSSESSE / EXPOSITION PAR**  
**L'INTERMEDIAIRE D'UN PARENT**  
**(MERE OU PERE)**

---

**Partie réservée au Laboratoire**

*N° du Dossier :*

*Médicament :*

---



**SANOFI**

**SANOFI France - Direction Pharmacovigilance**

82, Avenue Raspail 94250 GENTILLY

**Tel : 01 57 63 37 28 / Fax : 01 57 63 39 32**

## PRISE DU MEDICAMENT

Mère	Père	Initiales 2 <sup>èmes</sup> lettres du Nom et Prénom	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nom	_   _
		Prénom	_   _

## INFORMATIONS SUR LA MERE

Age ou date de naissance : .....  
 Poids (unité) ..... Taille (unité) ..... Groupe Rhésus (Rh) : .....  
 Exposition(s) :

Tabac  ..... cig./j      Alcool  ..... verres/j      Toxicomanie   
 Autres

Précisez / Arrêt pendant la grossesse? .....

### Pathologie(s) en cours de grossesse :

H.T.A.	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Diabète	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Epilepsie	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Maladie psychiatrique	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

### Sérologies :

VIH	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Hépatite	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Autre (notamment troubles thyroïdiens, asthme, allergie, maladie cardiaque, dépression, maladie sexuellement transmissible) :  
 .....  
 .....

## INFORMATIONS SUR LE PERE

Age ou date de naissance : .....  
 Poids (unité) ..... Taille (unité) ..... Groupe Rhésus (Rh) : .....  
 Exposition(s):

Tabac  ..... cig./j      Alcool  ..... verres/j      Toxicomanie   
 Autres

Précisez : .....

### Pathologie(s) en cours de grossesse :

H.T.A.	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Diabète	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Epilepsie	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Maladie psychiatrique	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

### Sérologies :

VIH	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Hépatite	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Autre (notamment troubles thyroïdiens, asthme, allergie, maladie cardiaque, dépression, maladie sexuellement transmissible) :  
 .....  
 .....



## IMMUNISATION ANTERIEURE / ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES

### Immunisation maternelle antérieure :

Rubéole :  Non  Oui  Ne sait pas  
 Toxoplasmose :  Non  Oui  Ne sait pas  
 CMV :  Non  Oui  Ne sait pas

### Antécédents gynécologiques dans les 3 mois précédents la conception :

Contraception :  Non  Oui  Ne sait pas  
 Précisez la contraception :  Oral  Local  DIU  
 Cycles menstruels réguliers :  Non  Oui  Ne sait pas  
 Stérilité :  Non  Oui  Ne sait pas

Si traitement,  
 précisez : .....

## INFORMATIONS SUR LA GROSSESSE

Date des dernières règles (DDR) : .....

Assistance médicale ou hospitalisation durant la grossesse ?  Non  Oui  Ne sait pas

Précisez : .....

Accouchement prévu le : .....

Grossesse multiple :  Non  Oui  Ne sait pas  
 Issue de la grossesse connue à ce jour :  Non  Oui  Ne sait pas

### Antécédents obstétricaux :

Antécédents	Nombre / Commentaires
Grossesses précédentes (en cas de grossesse extra-utérine ou molaire ou une autre complication, précisez) .....	
Nouveau-nés vivants, sans anomalies ou malformations congénitales	
Nouveau-nés vivants, avec anomalies ou malformations congénitales (précisez les anomalies congénitales) : .....	
Avortements spontanés antérieur à 20 semaines de gestation (précisez l'âge gestationnel) .....	
Interruption volontaire de grossesse (anomalie fœtale) (précisez l'âge gestationnel) : .....	
Interruption volontaire de grossesse (absence d'anomalie fœtale, ou inconnue) (précisez l'âge gestationnel) : .....	
Mort fœtale (après 20 semaines de gestation) (précisez l'âge gestationnel) .....	

### Antécédents familiaux :

Malformation congénitale :  Non  Oui Si oui, précisez lien de parenté .....

Enfants décédés en bas âge :  Non  Oui Si oui, précisez lien de parenté .....

Anomalies chromosomiques :  Non  Oui Si oui, précisez lien de parenté .....

Retard psychomoteur :  Non  Oui Si oui, précisez lien de parenté .....

Consanguinité entre parents :  Non  Oui Si oui, précisez lien de parenté .....

Maladies héréditaires :  Non  Oui Si oui, précisez lien de parenté .....

Informations pertinentes/ Autres :

.....

.....

## EFFETS INDESIRABLES PENDANT LA GROSSESSE

Un effet indésirable est-il survenu chez la mère au cours de la grossesse ?

Non  Oui  Ne sait pas

Si oui, décrire les effets indésirables et leur évolution :

.....

.....

.....

Un effet indésirable est-il survenu chez l'enfant ?  Non  Oui  Ne sait pas

Si oui, décrire les effets indésirables et leur évolution :

.....

.....

.....

## MEDICAMENTS RECUS PENDANT LA GROSSESSE

Nom des spécialités	Relation causale (oui/non)	Type d'exposition*	Voie d'administration	Dose/j.	Date début **	Date fin ou durée**	Indication	Numéro de lot

\* Sélectionnez un type d'exposition ci-dessous :

1 : Avant ou au moment de la conception  3 : Au moment de l'accouchement

2 : Durant la grossesse  4 : Pendant l'allaitement

\*\* Si les dates exactes ne sont pas connues, indiquez le nombre de semaines ou le trimestre d'exposition

## DONNEES MEDICALEMENT PERTINENTES

Commentaires sur l'état de santé de la mère ou la grossesse :

.....

.....

## TESTS PRENATAUX

Examens	Date (JJ-MM-AA)	Normal	Anormal	Précisez
Amniocentèse				
Alpha foetoprotéine				
Choriocentèse				
Test de stress foetal				
Echographie utérine				
Tests génétiques précisez				
Autre (précisez)				

## ISSUE DE LA GROSSESSE

Date d'accouchement / Avortement / Mort fœtale : /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

Naissance unique  Naissance multiple

Enfant	Sexe	Score APGAR		Type d'accouchement		Age gestationnel (semaines)	Poids et taille	PC	Issue de la grossesse	Anomalie congénitale **	Décès du nouveau-né (précisez âge et cause)
		1 min	5 min	Voie basse	Césarienne						
1										Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
2										Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
3										Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	

### \*Issue de la grossesse

- 1 : Nouveau-né en vie sans anomalie :  6. Interruption volontaire de grossesse :   
 2 : Nouveau-né en vie avec anomalie :  7. Mort à la naissance :   
 3. Fausse couche spontanée (à moins de 20 SG) :  8. Mort maternelle ayant entraîné une mort fœtale :   
 4 : Mort fœtale entre 20 et 27 semaines de gestation :  9. Grossesse extra-utérine :   
 5 : Mort fœtale après 28 semaines de gestation :

\*\* Si l'issue de la grossesse implique une anomalie congénitale, précisez :

.....

**En cas d'avortement, de mort fœtale ou de décès de la mère, une autopsie a-t-elle été effectuée ?**

Non  Oui  Ne sait pas

Si oui, quels sont les résultats : .....

## ACCOUCHEMENT

- Complications pendant l'accouchement :  Non  Oui, précisez  
 .....  
 Médicaments au cours du travail :  Non  Oui, précisez  
 .....  
 Liquide amniotique clair :  Non  Oui  Ne sait pas  
 Placenta normal :  Non  Oui  Ne sait pas

### Information supplémentaire sur l'état du nouveau-né

- Allaitement :  Non  Oui  Ne sait pas  
 Réanimation :  Non  Oui  Ne sait pas  
 Pathologie néonatale :  Non  Oui, précisez .....
- Retard de développement ou immaturité :  Non  Oui, précisez .....
- Traitements reçus par le nouveau-né :  Non  Oui, précisez .....
- Transfert en soins intensifs ou en service de pédiatrie :  Non  Oui, durée : .....

Adresse du service et médecin responsable du suivi de l'enfant : .....

.....

<b>SIGNATURE</b>	<b>CACHET</b>	<b>DATE</b>
------------------	---------------	-------------

*Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance font l'objet d'un traitement informatique et, à ce titre, conformément à la Loi n° 78-17 « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.*

## **Annexe D : Schéma récapitulatif de mise à disposition**

## Schéma récapitulatif de mise à disposition

