

ATU NOMINATIVE
CRIZOTINIB 200 MG ET 250 MG, GELULES

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE
ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

juillet 2011

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des
Produits de Santé (AFSSAPS)**
Demeb/Espec
Unité ATU
143-147 Bd Anatole France
93285 Saint Denis Cedex

Tél : 33 (0)1 55 87 36 11
Fax: 33 (0)1 55 87 36 12
mail : atu@afssaps.sante.fr

PFIZER
23-25 Avenue du Dr Lannelongue
75014 PARIS

Email : atu.crizotinib@pfizer.com
Tél. : 01 58 07 30 00 (standard Pfizer)
Fax : 01 70 74 57 22

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	3
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
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS.....	4
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	5
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	6
2.3	Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).....	6
2.4	Rôle du laboratoire PFIZER.....	6
3	PHARMACOVIGILANCE	7
3.1	Rôle des professionnels de santé.....	7
3.1.1	Qui déclare?.....	7
3.1.2	Que déclarer?	7
3.1.3	Comment déclarer ?.....	8
3.1.4	A qui déclarer ?	8
3.1.5	Quand déclarer ?	8
3.2	Rôle du laboratoire PFIZER.....	8
3.2.1	Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont PFIZER a connaissance	8
3.2.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	8
3.3	Rôle de l'Afssaps	9
3.4	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	9
	ANNEXES.....	10
	Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur	
	Annexe B : Note d'information destinée au patient	
	Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02	
	Annexes D : Fiches de suivi médical :	
	• D1 : Fiche de demande initiale de traitement	
	• D2 : Fiche de suivi médical trimestriel	
	• D3 : Fiches de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse	
	• D4 : Fiche d'arrêt de traitement	

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

Le Crizotinib est un inhibiteur sélectif des récepteurs à activité tyrosine kinase (receptor tyrosine kinase, RTK) de la kinase ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) et de ses variants oncogéniques. Il est actuellement en cours de développement dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé (CPNPC) présentant un événement de translocation ou d'inversion impliquant le locus du gène ALK (CPNPC ALK positif).

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 de l'article L.5121-12 b) du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

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

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

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'Afssaps, 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'Afssaps en concertation avec le laboratoire PFIZER.

Ce protocole d'utilisation thérapeutique apporte l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un meilleur usage.

Il décrit les éléments suivants :

- Les aspects réglementaires et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. Chapitre 2) ;
- Une note d'information thérapeutique destinée aux prescripteurs dans le cadre des ATU nominatives (cf. annexe A) ;
- Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament (cf. Chapitre 2) ;
- Les modalités de suivi des patients et de recueil des données (cf. Chapitre 2 et Annexes D) et les dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. Chapitre 3) ;
- Le rôle de chaque partenaire (cf. Chapitre 2).

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 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti-Poison (CAP). Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr).

Le laboratoire PFIZER a l'obligation de transmettre à l'Afssaps, tous les 3 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 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'Afssaps, sera transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

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 sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition. 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, CRIZOTINIB est soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie et aux médecins compétents en cancérologie.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire le CRIZOTINIB dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable de ce PUT auprès du laboratoire PFIZER.

PFIZER l'adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.

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 Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexe D1).

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

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Demeb/Espec
Unité ATU

143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11
mail : atu@afssaps.sante.fr

4/ Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'Afssaps 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 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'Afssaps, 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 désignée la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de CRIZOTINIB,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient.

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) ;
- Un formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

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

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
DEMEB - Espec
Unité ATU
143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex
tel : 33 (0)1 55 87 36 11
fax: 33 (0)1 55 87 36 12
mail : atu@afssaps.sante.fr

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'Afssaps 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 PFIZER 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 :

PFIZER
Service de Pharmacovigilance
23-25 avenue du Docteur Lannelongue
75014 Paris
Tel : 01 58 07 33 89
Fax : 01 72 26 57 70
Mail : Safety.france@pfizer.com

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de CRIZOTINIB, 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'Afssaps valide avant toute dispensation de CRIZOTINIB.

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

Pour la demande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament au laboratoire PFIZER accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexe D1).

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. Annexe D2).

L'expédition de CRIZOTINIB par le laboratoire PFIZER sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

SERVICE CLIENT HOPITAL PFIZER Fax : 01 70 74 57 22
--

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

L'Afssaps a mis en place avec PFIZER ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Le rôle de l'Afssaps réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de CRIZOTINIB. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement. L'Afssaps évalue tous les 3 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par PFIZER. Après validation par l'Afssaps, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 3 mois par PFIZER aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

2.4 Rôle du laboratoire PFIZER

PFIZER 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.

PFIZER honore les commandes de médicaments 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. Annexe D1).
- 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'Afssaps, 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. Annexe D2).

La Cellule ATU PFIZER:

- 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 d'Angers chargé du suivi national de CRIZOTINIB,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 3 mois, à l'Afssaps ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 3 mois, le résumé de ces rapports validé par l'Afssaps 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 ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

3.1.2 Que déclarer?

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

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

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

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

EFFET INDÉSIRABLE

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

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE :

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

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU :

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

MESUSAGE :

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

ABUS :

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

3.1.3 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes D) en précisant toujours le numéro de l'ATU.

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

3.1.4 A qui déclarer ?

Déclarer à:

PFIZER
Service de Pharmacovigilance
23-25 avenue du Docteur Lannelongue
75014 Paris
Tel : 01 58 07 33 89
Fax : 01 72 26 57 70
Mail : Safety.france@pfizer.com

3.1.5 Quand déclarer ?

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.

Au décours de chacune des visites prévues par le PUT, dans les autres situations.

3.2 Rôle du laboratoire PFIZER

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

3.2.1 Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont PFIZER a connaissance

PFIZER a l'obligation de transmettre immédiatement :

- tous les effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) survenus en France dont il a eu connaissance (à l'Afssaps et copie au CRPV d'Angers)
- ainsi que tout effet indésirable grave et inattendu survenu dans un pays hors Union Européenne ayant été porté à sa connaissance.

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), PFIZER contacte l'Afssaps sans délai et lui transmet tout document utile (unité ATU, unité de pharmacovigilance et unité essais cliniques de médicaments, le cas échéant).

3.2.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

PFIZER établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de CRIZOTINIB 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 CRIZOTINIB. Après validation par l'Afssaps, PFIZER transmet tous les 3 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

3.3 Rôle de l'Afssaps

L'Afssaps prendra connaissance des informations qui lui sont transmises par PFIZER 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. L'Afssaps informe PFIZER de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement.

Par ailleurs, l'Afssaps valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établis par PFIZER avant sa diffusion par ce dernier.

3.4 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV d'Angers a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec le CRIZOTINIB.

Il est destinataire (via PFIZER) des effets indésirables graves transmis à l'Afssaps, des rapports périodiques de synthèse et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

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

Annexes D : Fiches de suivi médical :

- D1 : Fiche de demande initiale de traitement
- D2 : Fiche de suivi médical trimestriel
- D3 : Fiches de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse
- D4 : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR ATU NOMINATIVE

Crizotinib 200 mg et 250 mg, gélules

Le Crizotinib est un inhibiteur sélectif des récepteurs à activité tyrosine kinase (receptor tyrosine kinase, RTK) de la kinase ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) et de ses variants oncogéniques. Il est actuellement en cours de développement dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé (CPNPC) présentant un événement de translocation ou d'inversion impliquant le locus du gène ALK (CPNPC ALK positif).

1. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

A – Posologie

La dose recommandée de Crizotinib est de 250 mg deux fois par jour (soit une gélule matin et soir). Les gélules doivent être avalées telles quelles, avec un peu d'eau pendant ou en dehors des repas.

B – Adaptation posologique

Au cours des essais cliniques, des ajustements de posologie de Crizotinib, par paliers de doses ont été effectués en fonction de la tolérance. Les doses journalières ne doivent pas excéder 500 mg ni être inférieures à 250 mg. Le traitement sera définitivement arrêté chez les patients qui ne tolèrent pas le palier de dose 2.

Tableau 1 : Paliers de doses de Crizotinib

PALIERS DE DOSES DE CRIZOTINIB	
Posologie initiale	250 mg x 2 par jour
Palier de dose 1	200 mg x 2 par jour
Palier de dose 2	250 mg par jour

C – Populations particulières

Insuffisance hépatique : le Crizotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : le Crizotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une clairance de la créatinine < à 45 ml/mm.

Population pédiatrique : la sécurité d'emploi et l'efficacité du crizotinib chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Patients âgés : aucune différence en termes de tolérance ou d'efficacité n'a été observé chez les patients âgés de plus de 65 ans (environ 13 % de la population dans les études cliniques) par rapport aux patients plus jeunes.

2. CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au Crizotinib ou à l'un des excipients.

3. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Compte-tenu du profil de tolérance de Crizotinib (cf. Effets indésirables), il n'est pas recommandé de débiter un traitement chez les patients qui présentent :

- une HTA non contrôlée ou,
- un angor sévère ou instable ou,
- un infarctus du myocarde récent datant de moins de 3 mois ou,
- un pontage aorto-coronaire/pontage artériel périphérique de moins de 3 mois ou,
- un accident vasculaire cérébral, y compris les accidents ischémiques transitoires, de moins de 3 mois,
- une dysrythmie cardiaque de grade NCI CTCAE ≥ 2 ou,
- une fibrillation auriculaire non contrôlée ou,
- un intervalle QTc > 470 ms ou,
- une fibrose interstitielle ou une pneumopathie interstitielle.

Les examens suivants devront être réalisés avant le début du traitement, et au cours du traitement par Crizotinib :

1- Avant le début du traitement, il est indispensable de réaliser :

- Une recherche de la translocation ALK effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'Inca,
- Un bilan biologique sanguin comprenant: numération formule sanguine et taux de plaquettes, clairance de la créatinine, ionogramme, transaminases, bilirubine sérique,
- Un électrocardiogramme,
- Un examen ophtalmologique de référence (incluant un test de l'acuité visuelle et un fond d'œil),
- Un test sérologique de grossesse le cas échéant.

Il est recommandé de ne débiter le traitement que si :

- ASAT/ALAT :
 - ≤ 2.5 x LSN en l'absence de métastases hépatiques,
 - ≤ 5 x LSN en présence de métastases hépatiques,
- Bilirubine totale $\leq 1,5$ x LSN (sauf en cas d'obstruction biliaire documenté) ou,
- Créatinine ≤ 2 x LSN ou clairance de la créatinine ≥ 45 ml/min ou,
- Un taux de polynucléaires neutrophiles $> 1\ 000/\mu\text{l}$ ($> 750/\mu\text{l}$ en cas d'hémopathie maligne), ou,
- Un taux de plaquettes $> 30\ 000/\mu\text{l}$ ou,
- Un taux d'hémoglobine $> 8,0$ g/dl ($> 7,0$ g/dl en cas d'hémopathie maligne).

2- Pendant le traitement :

- Un bilan biologique sanguin comprenant: numération formule sanguine et taux de plaquettes, ionogramme, transaminases, bilirubine sérique devra être effectué tous les mois,
- Un électrocardiogramme devra être effectué le cas échéant, si cela est cliniquement indiqué,
- Un examen ophtalmologique devra être effectué si cela est cliniquement indiqué.

3.1. Conduite à tenir en cas de survenue d'effet indésirables (EI)

a) Hématotoxicité

Les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de polynucléaires neutrophiles doivent être mesurés avant le début du traitement puis toutes les quatre semaines.

En cas de toxicité cliniquement significative, le traitement par Crizotinib doit être interrompu et la posologie modifiée :

Tableau N°2 : Conduite à tenir en cas d'Hématotoxicité

En cas d'hématotoxicité au cours du traitement, suivre les instructions suivantes :

Hématotoxicité (CTC-AE)*	Conduite à tenir
Grade 1 ou 2	- Maintien du traitement sans changement de posologie
Grade 3	
1ère apparition	- Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤ 2) reprise à la posologie initiale de 250 mgx2/J
2ème apparition	Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤ 2) reprise à la posologie initiale ou au palier inférieur à la discrétion du médecin.
3ème apparition	- Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤ 2) reprise au palier inférieur
Grade 4	
1ère apparition	- Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤ 2) et reprise à la posologie de 200 mg x 2/jour
2ème apparition	- Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤ 2) et reprise à la posologie de 250 mg /jour
3ème apparition	- Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤ 2) et reprise à la posologie de 250 mg /jour ou arrêt définitif du traitement à la discrétion du médecin.

*La sévérité des EI sera évaluée selon la classification du National Cancer Institute (NCI CTCAE)

b) Hépatotoxicité

Les taux de transaminases et de bilirubine sériques doivent être mesurés avant le début du traitement puis tous les mois. En cas d'hépatotoxicité au cours du traitement, suivre les instructions suivantes :

Tableau N°3 : Conduite à tenir en cas d'hépatotoxicité

En cas d'hépatotoxicité au cours du traitement, suivre les instructions suivantes

Hépatotoxicité	Conduite à tenir
Elévation des transaminases de Grade 3 ou 4 (> 5 x LSN) et avec bilirubine totale de Grade ≤ 1 ($\leq 1,5$ x LNS)	
1ère apparition	- Arrêt puis reprise au palier inférieur si résolution de l'EI à un grade ≤ 1 ou à la valeur de base
2ème apparition	Arrêt jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 , puis reprendre à 250 mg par voie orale une fois par jour
3ème apparition	- Arrêt immédiat et définitif du traitement par Crizotinib
Elévation des transaminases de Grade 2, 3 ou 4 (> 3 x LSN) et avec bilirubine totale de Grade 2, 3 ou 4 (> 1,5 x LSN) (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	- Arrêt immédiat et définitif du traitement par Crizotinib

c) Toxicité Pulmonaire

Si une pneumopathie interstitielle est suspectée, une prise en charge appropriée devra être initiée.

Tableau N° 4 : Conduite à tenir en cas de survenue d'une pneumopathie interstitielle

Pneumopathie Interstitielle*	Conduite à tenir
Tout grade	- Arrêt immédiat et définitif du traitement par Crizotinib, - Traitement adapté de la pneumopathie.

*En l'absence de progression du CPNPC, d'autres pathologies pulmonaires, d'infection ou d'effet de l'irradiation

d) Cardiotoxicité

Bradycardie

En cas de fréquence cardiaque inférieure à 40 battements par minute, effectuer une évaluation cardiologique complète du patient, notamment vérifier l'absence de traitement concomitant connu pour leur potentiel proarythmique et le cas échéant, adapter leur posologie.

En l'absence d'amélioration, 7 jours après la modification de la posologie, ou si la bradycardie est symptomatique, l'administration du Crizotinib sera interrompue jusqu'à récupération.

Allongement de l'intervalle QTc

Le traitement par Crizotinib en association avec des agents connus comme ayant un potentiel proarythmique, chez des patients ayant un syndrome du QT long congénital ou chez des patients avec un QTc > 470 ms n'est pas recommandé. Dans tous ces cas, le traitement ne devra être débuté qu'avec un avis cardiologique spécialisé et une évaluation du bénéfice attendu au regard des risques encourus.

Une évaluation appropriée des électrolytes doit être réalisée et les corrections nécessaires effectuées ; les facteurs de risque cardiaques doivent être contrôlés (par exemple, insuffisance cardiaque congestive, bradyarythmies).

La survenue d'un allongement de l'intervalle QTc peut imposer un ajustement de la posologie :

Tableau N°5 : Conduite à tenir en cas d'allongement du QTc

Allongement de l'intervalle QTc	Conduite à tenir
Grade 1	- Maintien du traitement à la même posologie
Grade 2	- Contrôler l'ionogramme, ainsi que les traitements concomitants susceptibles d'interagir sur l'intervalle QTc, - Corriger toute anomalie du bilan biologique, - Maintien du traitement à la même posologie.
Grade 3	- Contrôler l'ionogramme, ainsi que les traitements concomitants susceptibles d'interagir sur l'intervalle QTc, - Corriger toute anomalie du bilan biologique, - Arrêt puis reprendre à 200 mg deux fois par jour si résolution de l'EI à un grade ≤ 1 - En cas de réapparition, suspendre jusqu'à revenir à un grade ≤ 1 , puis reprendre à 250 mg une fois par jour. - Arrêter définitivement en cas de nouvelle réapparition à un grade 3 ou 4.
Grade 4	- Arrêt immédiat et définitif du traitement par Crizotinib

e) Toxicité gastro-intestinale

Les troubles digestifs (à type de nausées, vomissements et diarrhées) exposent les patients au risque de déshydratation, d'asthénie et de perte de poids.

- Nausées et vomissements

Les antiémétiques standards, notamment la prochlorpérazine ou l'ondansétron, peuvent être utilisés pour le traitement des vomissements. La prise de Crizotinib pendant un repas peut réduire les nausées. L'utilisation prophylactique d'antiémétiques peut être envisagée.

Tableau N°6 : Conduite à tenir en cas de diarrhée

Diarrhée	Conduite à tenir
Grade 1	- traitement symptomatique, par exemple lopéramide, ou absence d'intervention à la discrétion du médecin
Grade 2	- lopéramide (4 mg lors de la première manifestation, puis 2 mg toutes les 2 à 4 heures jusqu'à disparition des symptômes pendant 12 heures). Aucune modification posologique de Crizotinib n'est nécessaire, sauf si le patient présente une intolérance ou si les symptômes récidivent
Grade ≥ 3 (malgré l'utilisation de lopéramide)	- interruption du traitement jusqu'à résolution à un grade ≤ 1.

f) Photosensibilité

Les patients ne doivent pas s'exposer au soleil, doivent porter des vêtements couvrants et utiliser un écran solaire ayant un indice de protection maximal à large spectre (UVA/UVB) ainsi qu'un baume pour les lèvres ayant un indice de protection maximal afin d'éviter les coups de soleil pendant toute la durée du médicament,

4. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

L'association avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc doit être évitée.

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de Crizotinib

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que : amprénavir, atazanavir, clarithromycine, délavirdine¹, diltiazem, érythromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, miconazole, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, télithromycine, troléandomycine, vérapamil, voriconazole et pamplemousse ou jus de pamplemousse, doit être évitée.

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de Crizotinib

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que, sans limitation : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, rifapentine, tipranavir, ritonavir, et millepertuis doit être évitée

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiés par le Crizotinib

Chez les patients atteints de cancer, une augmentation d'un facteur moyen de 3,6 (IC à 90 % : 2,7 à 4,9) de l'ASC du midazolam administré par voie orale a été observée après 28 jours d'administration du Crizotinib à la dose de 250 mg deux fois par jour, ce qui suggère que le Crizotinib est un inhibiteur modéré du CYP3A. Des précautions doivent être prises chez les sujets recevant le Crizotinib en association avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A. En particulier, l'administration concomitante du Crizotinib avec des substrats du CYP3A4 présentant des indices thérapeutiques étroits, notamment, sans limitation, aripiprazole, triazolam, ergotamine, halofantrine, pimozide, triazolam, doit être évitée au cours du traitement par le Crizotinib.

5. FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Femmes susceptibles d'être enceinte / Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes susceptibles de procréer et les hommes ayant une partenaire susceptible de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 90 jours après son arrêt.

De plus et afin de dépister une éventuelle grossesse, un test sérique de grossesse devra être réalisé dans les 7 jours qui précèdent l'initiation du traitement.

Grossesse: en l'absence de donnée chez la femme enceinte, le traitement doit être arrêté en cas de grossesse sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

¹ la délavirdine n'est pas commercialisée en France

Allaitement : en l'absence de donnée sur le passage du Crizotinib dans le lait maternel, l'allaitement doit être arrêté au cours du traitement.

Fécondité : sur la base des résultats de sécurité non clinique, la fécondité masculine et féminine pourraient être compromises par un traitement avec le Crizotinib.

6. EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Aucune étude n'a été menée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, la prudence est de rigueur pour les patients qui ont présenté des troubles de la vision, des vertiges ou de la fatigue avec le Crizotinib et qui conduisent ou utilisent des machines.

7. EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du Crizotinib a été évaluée dans au cours de 2 essais, l'un de phase I/II (A8081001) et l'autre de phase II (A8081005) chez respectivement 119 et 136 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé (CPNPC) présentant un événement de translocation ou d'inversion impliquant le locus du gène ALK (CPNPC ALK positif) après échec d'au moins une ligne de traitement.

Les troubles de la vision rapportés étaient : diplopie, photopsie, vision trouble, détérioration de la vision, corps flottants du vitré. Ces troubles étaient transitoires, réversibles, de faible grade, et en général résolutifs avec la poursuite du traitement ou après son arrêt.

Les effets indésirables de grade 3-4 suivants ont été rapportés : constipation (1), fatigue (4), élévation de l'alanine aminotransférase (1), élévation de l'aspartate aminotransférase (4), neutropénie (7), hypophosphatémie (2), leucopénie (1), neuropathie périphérique (1).

Au cours de ces essais, 8 patients ont arrêté définitivement le traitement à l'étude en raison d'événements indésirables: nausée (1), élévation de l'alanine aminotransférase (2), dyspnée (1), pneumopathie interstitielle (3) et décès (1).

Les effets indésirables rapportés dans ces essais (A8081001 et A8081005) sont listés ci-dessous dans le tableau 7, par système classe-organe (en MedDRA) et par ordre de fréquence. La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Tableau N°7: Effets indésirables rapportés dans les études A8081001^a et A8081005^a

Effets indésirables, n (%)	Etude A8081001 (N=119)		Etude A8081005 (N=136)	
	Tous les grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie	6 (5)	4 (3)	12 (9)	8 (6)
Leucopénie	4 (3)	0 (0)	7 (5)	1 (1)
Lymphopénie	3 (3)	2 (2)	3 (2)	3 (2)
Affections cardiaques				
Bradycardie ^b	6 (5)	0 (0)	6 (4)	0 (0)
Affections oculaires				
Trouble de la vision ^b	74 (62)	0 (0)	80 (59)	0 (0)
Affections gastro-intestinales				
Nausées	58 (49)	0 (0)	78 (57)	0 (0)
Diarrhée	51 (43)	0 (0)	58 (43)	0 (0)
Vomissements	42 (35)	0 (0)	59 (43)	0 (0)
Constipation	32 (27)	1 (1)	37 (27)	0 (0)
Troubles œsophagiens	13 (11)	0 (0)	6 (4)	1 (1)
Dyspepsie	9 (8)	0 (0)	3 (2)	0 (0)

Effets indésirables, n (%)	Etude A8081001 (N=119)		Etude A8081005 (N=136)	
	Tous les grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème	33 (28)	0 (0)	39 (29)	0 (0)
Fatigue ^b	17 (14)	2 (2)	37 (27)	2 (2)
Investigations				
Élévation de l'alanine aminotransférase	17 (14)	5 (4)	17 (13)	9 (7)
Élévation de l'aspartate aminotransférase	13 (11)	4 (3)	11 (8)	1 (1)
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	1 (1)	0 (0)	3 (2)	2 (2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	20 (17)	0 (0)	30 (22)	0 (0)
Affections du système nerveux				
Étourdissement	23 (19)	0 (0)	17 (13)	0 (0)
Neuropathie ^b	13 (11)	1 (1)	21 (15)	0 (0)
Dysgueusie	10 (8)	0 (0)	20 (15)	0 (0)
Affection du rein et des voies urinaires				
Cystite rénale	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Pneumopathie interstitielle	2 (2)	2 (2)	2 (2) ^c	1 (1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Eruption cutanée	11 (9)	0 (0)	10 (7)	0 (0)

a La version 3.0 de la classification NCI – CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) a été utilisée pour l'étude A8081001 et la version 4.0 de la classification NCI-CTCAE a été utilisée pour l'étude A8081005.

b Incluant les cas rapportés selon les termes suivants : œdème (œdème, œdème périphérique), troubles œsophagiens (reflux gastro-œsophagien, odynophagie, douleur de l'œsophage, ulcère œsophagien, œsophagite, œsophagite peptique), neuropathie (névralgie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitivomotrice, trouble sensitif), trouble de la vision (diplopie, photopsie, vision trouble, détérioration de la vision, corps flottants du vitré), bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale), et fatigue (asthénie, fatigue).

c Incluant 1 événement de Grade 5.

8. SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec le Crizotinib. Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage en Crizotinib.

9. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

9.1. Liste des excipients

dioxyde de silice colloïdale, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, glycolate d'amidon de sodium, stéarate de magnésium, gélatine dure.

9.2. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

9.3. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque flacon contient 60 gélules.

9.4. Précautions particulières d'élimination.<et ou de manipulation>

Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

Conditions de prescription et de délivrance

Médicament soumis à prescription hospitalière, réservé aux spécialistes en oncologie, ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

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)

Crizotinib 200 mg, 250 mg, gélules

Votre médecin vous a proposé un traitement par *Crizotinib 200 mg, 250 mg, gélules*.

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

Crizotinib est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en vue de sa mise à disposition exceptionnelle en France avant sa mise sur le marché. Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

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

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

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de Crizotinib lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire **PFIZER** et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de Crizotinib avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Angers en charge du suivi national de ce médicament.

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

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

NOTICE DESTINEE AU PATIENT

Crizotinib 200 mg, 250 mg, gélules

- ***Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.***
- ***Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.***
- ***Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.***
- ***Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.***
- ***Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.***

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que CRIZOTINIB et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CRIZOTINIB?
3. Comment prendre CRIZOTINIB?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CRIZOTINIB?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE CRIZOTINIB ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Crizotinib est un médicament anticancéreux (inhibiteur des tyrosines kinase) développé dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules dit ALK positif (ALK+) (par exemple, lorsqu'il y a formation d'un gène de fusion produit par la combinaison des 2 gènes EML4 et ALK).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CRIZOTINIB ?

Ne prenez jamais CRIZOTINIB si vous êtes allergique au Crizotinib ou à un autre composant de ce médicament

Faites attention avec CRIZOTINIB :

- Avant de débuter le traitement, et régulièrement au cours du traitement, votre médecin effectuera ou vous prescrira des examens notamment :
 - un examen ophtalmologique de référence,
 - un électrocardiogramme,
 - un bilan sanguin afin de vérifier votre numération formule sanguine ainsi que le bon fonctionnement de votre foie et de vos reins

Ces examens seront régulièrement contrôlés par votre médecin et il pourra être amené à modifier la posologie de votre traitement par Crizotinib.

- Pendant le traitement, il est important d'informer votre médecin :
 - si vous souffrez de troubles gastro-intestinaux importants (nausées, vomissements, diarrhées) : votre médecin pourra vous prescrire des traitements pour vous soulager;
 - si vous présentez des troubles respiratoires (toux, difficulté à respirer avec fatigue). En effet, ces signes peuvent être révélateurs d'une affection pulmonaire qui nécessitera un traitement adapté et une possible modification de la posologie,
 - si vous présentez des troubles de la vision (vision double, sécheresse oculaire, vision de halo, gêne à la lumière, hallucination lumineuse, vision trouble, détérioration de la vision, corps flottants du vitré, anomalie du champ visuel).
 - Si vous remarquez des changements sur votre peau. En effet, Crizotinib peut rendre votre peau beaucoup plus sensible au soleil ou aux rayons ultra-violet (UV). Aussi, vous devez éviter l'exposition au soleil, porter des vêtements couvrants et utiliser une crème solaire et un baume pour les lèvres ayant un indice de protection maximal pendant toute la durée de votre traitement

Prise d'autres médicaments, aliments et boissons

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela est important car la prise simultanée de plusieurs médicaments pourrait renforcer ou affaiblir l'effet du Crizotinib ou renforcer les effets gênants liés à l'utilisation du crizotinib ou de l'un d'entre eux.

Votre médecin doit en particulier savoir si vous prenez les médicaments suivants :

- des médicaments anti-fongique (comme l'itraconazole, le kétoconazole, le miconazole, le voriconazole)
- des antihypertenseurs (comme le diltiazem, le vérapamil), des anticonvulsivants (destinés à traiter des troubles épileptiques, comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne), des neuroleptiques (aripiprazole, pimozide), des antidépresseurs (particulièrement néfazodone) certaines benzodiazépines (midazolam, triazolam) certains antimicrobiens (clarithromycine, érythromycine, rifabutine, rifampicine, rifapentine, troléandomycine, télithromycine) certains antipaludiques (particulièrement halofantrine), certains antirétroviraux (amprénavir, atazanavir, délavirdine², nelfinavir, indinavir, ritonavir, tipranavir)) et d'autres médicaments (ergotamine, dérivés du millepertuis)

Aliments et boissons

Ne prenez pas Crizotinib en même temps que du pamplemousse ou jus de pamplemousse.

Prenez vos gélules de Crizotinib par voie orale approximativement à la même heure chaque jour (voir 3. COMMENT PRENDRE Crizotinib).

Grossesse

Femmes uniquement :

Veuillez informer votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous avez un projet de grossesse ou si vous allaitez.

Vous ne devez pas prendre crizotinib si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous êtes susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt de celui-ci.

Votre médecin vous prescrira un test de grossesse à réaliser dans les 7 jours qui précèdent la première prise de ce médicament afin de vérifier que vous n'êtes pas enceinte. Vous devrez refaire un test de grossesse en cas de doute.

En cas d'utilisation incorrecte de votre moyen de contraception ou en cas de début de grossesse, vous devrez en informer votre médecin le plus rapidement possible.

Hommes uniquement :

Étant donné les risques inconnus pour votre partenaire et pour l'enfant à naître, vous devez utiliser une méthode de contraception afin d'éviter une grossesse chez votre partenaire pendant la période de votre traitement et au cours des 3 mois qui suivent son arrêt définitif. Si votre partenaire débute une grossesse, vous devez en informer votre médecin.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

² La délavirdine n'est pas commercialisée en France

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous présentez des troubles visuels, des étourdissements ou de la fatigue au cours de votre traitement par Crizotinib, vous devez prendre des précautions particulières en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

3. COMMENT PRENDRE CRIZOTINIB?

Posologie

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

La posologie habituelle initiale est de 250 mg de Crizotinib par voie orale 2 fois par jour soit une gélule à 250 mg matin et soir, en respectant un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise. Les gélules doivent être avalées telles quelles, avec un verre d'eau pendant ou en dehors des repas.

Il est important de prendre votre traitement aussi longtemps que votre médecin vous le prescrira.

Votre médecin pourra être amené à modifier la posologie en fonction de votre tolérance au traitement.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

Si vous ressentez un des effets mentionnés ci-dessous ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien. Dans certains cas, votre médecin pourra décider de réduire votre dose de Crizotinib ou d'interrompre le traitement.

Les effets indésirables observés chez au moins 10 % des patients ayant participé aux essais cliniques étaient les suivants :

- nausées, vomissements, diarrhées, constipation,
- troubles oesophagiens (reflux gastro-oesophagien, douleur, ulcère, oesophagite),
- troubles de la vision (vision double, sécheresse oculaire, vision de halo, gêne à la lumière, hallucination lumineuse, vision trouble, détérioration de la vision, anomalie du champ visuel)
- fatigue,
- œdèmes,
- étourdissement,
- perte d'appétit, altération du goût,
- augmentation du taux de certaines enzymes du foie (alumine aminotransférase : ALAT et aspartate aminotransférase : ASAT) dans le sang,
- neuropathies.

Les effets indésirables observés chez 1 à 10% des patients ayant participé aux essais étaient les suivants :

- diminution des globules blancs dans le sang,
- éruption cutanée,
- affection pulmonaire,
- ralentissement du rythme cardiaque,
- difficulté à digérer,
- changement de l'activité électrique de votre cœur ou rythme cardiaque anormal,
- infection urinaire.

5. COMMENT CONSERVER CRIZOTINIB?

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

Ne pas utiliser Crizotinib après la date de péremption mentionnée sur le flacon.

Ce médicament doit être conservé à une température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Le flacon doit être maintenu bien fermé.

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. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient le CRIZOTINIB?

La substance active est : crizotinib

Les autres composants sont :

Dioxyde de silice colloïdale, Cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, glycolate d'amidon de sodium, stéarate de magnésium, gélatine dure.

CRIZOTINIB se présente sous forme de gélules dosées à 250 mg ou à 200 mg (flacon de 60 gélules).

Gélule à 200 mg: gélule de couleur rose et blanc portant les inscriptions CRZ 200

Gélule à 250 mg: gélule de couleur rose portant les inscriptions CRZ 250

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

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

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

À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé	
Date de la demande ____ ____ ____ J J M M A A A A	Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente <input style="width: 100px;" type="text"/>
DOCUMENT à FAXER à l'unité ATU : FAX : 0155 87 36 12 TÉL. : 01 55 87 36 11/36 13 atu@afssaps.sante.fr	Nom du Pharmacien :
	Email :
	Tél : <input style="width: 100px;" type="text"/>
	Fax : <input style="width: 100px;" type="text"/>
	Signature
Cachet de la Pharmacie d'établissement	

À remplir par le Médecin prescripteur responsable				
Médicament concerné		Patient		Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code (<i>en majuscules</i>) :		Forme :		Nom : (3 prem. lettres) ____
Age : ____		Prénom : (2 prem. lettres) ____		Poids : ____
Dosage :	Posologie :	Durée du traitement :	Justification de la demande (notamment : histoire clinique du patient et traitements antérieurs) :	

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

- données relatives à l'efficacité du traitement instauré :

- données relatives à la tolérance du traitement instauré :

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

► Les pièces jointes éventuelles devront être identifiées uniquement avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom.

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Effacer tout

IMPRIMER

ANNEXES D

D1 : Fiche de demande initiale de traitement

D2 : Fiche de suivi médical trimestriel

D3 : Fiches de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse

D4 : Fiche d'arrêt de traitement

D1 : Fiche de demande initiale de traitement

Crizotinib 200 mg et 250 mg, gélule
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT

page 2/3

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

TRAITEMENTS ANTÉRIEURS :

➤ **CHIMIOThERAPIE :**

	PRODUIT	DATE DE DÉBUT	DATE et MOTIF DE L'ARRET
1			
2			
3			
4			

SITUATION CLINIQUE :

BILAN (à réaliser avant la mise sous traitement)

Type d'examen	Date	Résultat
ECG de référence	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser :</i>
Examen ophtalmologique	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser :</i>
Dosage des polynucléaires neutrophiles	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser :</i>
Dosage du taux d'hémoglobine	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser :</i>
Dosage des plaquettes	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser :</i>
Valeur de la clairance de la créatinine	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser :</i>
Dosage de la bilirubine totale	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser :</i>
Dosage des ALAT	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser :</i>
Dosage des ASAT	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser :</i>

Chez les femmes susceptibles de procréer :

Je soussigné, Dr....., m'engage à :

- mettre en place une méthode efficace de contraception pour toutes les patientes susceptibles de procréer ou pour tout patient dont la partenaire est susceptible de procréer, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement par Crizotinib
- faire pratiquer pour toute patiente susceptible de procréer un test sérique de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement par Crizotinib.

D2 : Fiche de suivi médical trimestriel

Crizotinib 200 mg et 250 mg, gélule
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

FICHE DE SUIVI MEDICAL TRIMESTRIEL

page 2/3

Initiales patient :

_____|_____|_____|_____|_____|_____|
 Nom Prénom

Age : ____|____| ans

Sexe : F M

SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT

Dans le cadre de la surveillance en cours de traitement, il est recommandé d'effectuer au minimum le suivi des paramètres suivants (cf note d'information thérapeutique):

- Transaminases, Ionogramme sanguin, Bilirubine, NFS plaquettes : 1 fois par mois
- Examen clinique : 1 fois par mois
- ECG et examen ophtalmologique : si nécessaire

Surveillance à M....

Date : / /

Examen clinique	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
NFS, Plaquettes	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Ionogramme sanguin	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Transaminases	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Bilirubine	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
ECG (si nécessaire)	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Examen ophtalmologique (si nécessaire)	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :

Surveillance à M....

Date : / /

Examen clinique	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
NFS, Plaquettes	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Ionogramme sanguin	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Transaminases	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Bilirubine	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
ECG (si nécessaire)	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Examen ophtalmologique (si nécessaire)	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :

Surveillance à M....

Date : / /

Examen clinique	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
NFS, Plaquettes	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Ionogramme sanguin	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Transaminases	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Bilirubine	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
ECG (si nécessaire)	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :
Examen ophtalmologique (si nécessaire)	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	préciser :

D3 : Fiches de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse



FICHE de DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLES

Cadre réservé à Pfizer :

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez et de le retourner par fax au Département de Pharmacovigilance Pfizer au **01.72.26.57.70**.

Déclaration	<input type="checkbox"/> Initiale	<input type="checkbox"/> Follow-up N° _____	N° ATU CRIZOTINIB :	N° Dossier PV :
-------------	-----------------------------------	---	---------------------	-----------------

1. PATIENT

Initiales : (première lettre) _____ _____ prénom nom	Date de naissance : ____/____/____	Age (à l'apparition de l'évènement): _____	Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Poids (à l'apparition de l'évènement): _____ kg	Taille : _____ cm
--	---	---	--	--	--------------------------

2. EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) (EI(s)) NOTIFIE(S)

Evènement(s) indésirable(s)	Date de début	Traitement symptomatique	Evolution finale de l'évènement indésirable	Causalité
	____/____/____	<input type="checkbox"/> Oui : lesquels : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Guérison : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Non rétabli <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié : <input type="checkbox"/> Inconnue
	____/____/____	<input type="checkbox"/> Oui : lesquels : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Guérison : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Non rétabli <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié : <input type="checkbox"/> Inconnue
	____/____/____	<input type="checkbox"/> Oui : lesquels : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Guérison : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Non rétabli <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié : <input type="checkbox"/> Inconnue
	____/____/____	<input type="checkbox"/> Oui : lesquels : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Guérison : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Non rétabli <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié : <input type="checkbox"/> Inconnue

3. MEDICAMENT(S) SUSPECTE(S)

Médicament(s) suspecté(s)	Forme galénique / Voie d'administration	Dose totale quotidienne (en mg,...) - Nombre de prises par jour	Indication	Date de début	Action prise et Date	Régression de l'(des) EI(s) ?	Réintroduction du produit	Date d'arrêt définitif après réintroduction (si applicable)
CRIZOTINIB				____/____/____	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Arrêt Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Interruption Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Réduction Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Augmentation Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue Si oui, Récidive de l'(des) EI(s) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue	____/____/____ <input type="checkbox"/> Non applicable
N° Lot :								
				____/____/____	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Arrêt Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Interruption Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Réduction Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Augmentation Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue Si oui, Récidive de l'(des) EI(s) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue	____/____/____ <input type="checkbox"/> Non applicable
N° Lot :								

4. CRITERE DE GRAVITE non oui

Si oui, préciser :

- Décès, date : ____/____/____ cause suspectée :
- Selon vous, décès : sans rapport avec l'(les) El(s) dû à l'(aux) El(s) favorisé par l'(les) El(s)
 - Autopsie : oui non ne sait pas ; si oui, merci de nous transférer une copie du rapport.

Menace le pronostic vital

Invalidité/incapacité permanente ou importante

Hospitalisation du ____/____/____ au ____/____/____

- Résumé du compte-rendu d'hospitalisation : oui non ne sait pas ; si oui, merci de nous transférer une copie.

Prolongation de l'hospitalisation (si patient déjà hospitalisé) durée de la prolongation :

Anomalie/malformation congénitale

Médicalement important(s) i.e. a/ont mis le patient en danger et requis une intervention médicale ou chirurgicale afin d'éviter l'une des évolutions énoncées ci-dessus.

5. MEDICAMENT(S) RECU(S) PAR LE PATIENT à l'apparition de l'(des) El(s) et/ou dans les quinze jours précédents

Médicament(s) concomitant(s)	Forme galénique	Voie d'administration	Date de début	Si produit en cours, cocher la case Sinon, date de fin	Dose totale quotidienne (en mg,...)	Nombre de prises par jour	Indication
			___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/>			
			___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/>			
			___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/>			
			___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/>			

6. DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES ONT-ILS ETE NECESSAIRES ? : oui non inconnu

Examens de laboratoire / Autres explorations	Date	Résultats avec unités	Normal

7. ANTECEDENT(S) PERTINENT(S) (PERSONNEL(S) ET FAMILIAL(AUX)) ET MALADIE(S) CONCOMITANTE(S) :

Antécédent(s) pertinent(s) personnel(s) et familial(aux) <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> inconnus <input type="checkbox"/> non	Date de début	En cours (Au moment de l'(des) El(s))	Précisions pertinentes (par ex : interventions chirurgicales avec leurs dates)
	___/___/___	<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	

8. COMMENTAIRES ET PRECISIONS :

.....
.....
.....
.....

9. NOTIFICATEUR :

Nom, Spécialité :

Cachet :

Date et signature : ___/___/___

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance font l'objet d'un traitement informatique qui est obligatoire et présente un intérêt majeur pour la santé publique et la prise en charge thérapeutique des patients. A ce titre, conformément à l'article 43 de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, elles sont accessibles aux patients par l'intermédiaire de leur médecin traitant.

ANTECEDENTS/FACTEURS DE RISQUE DE LA PATIENTE**Antécédents médicaux :**

Diabète	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Immunisation contre la rubéole	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Immunisation contre la toxoplasmose	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Epilepsie	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Sérologie VIH positive	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Maladie psychiatrique	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser : _____			
Hépatite virale	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser : _____			
Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser : _____			
Tabac	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ __ __ Cigarettes par jour			
Alcool	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ __ __ Verres par jour			
Rhésus +	<input type="checkbox"/>	Rhésus -	<input type="checkbox"/>				

Antécédents gynécologiques :

Contraception	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ <input type="checkbox"/> Orale <input type="checkbox"/> Locale <input type="checkbox"/> DIU**			
Cycle menstruel régulier	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui				
Traitement pour stérilité	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____			

Antécédents obstétricaux :

Nombre de grossesses précédentes |__|__|

Nombre de fausses couches spontanées (< 22 SA***)	__	
Nombre de grossesses extra-utérines	__	
Nombre d'interruptions volontaires de grossesse	__	→ Motif(s) : _____
Nombre d'interruptions thérapeutiques de grossesse	__	→ Motif(s) : _____
Nombre de naissances	__	
Nombre d'enfants vivants normaux	__	
Nombre d'enfants vivants malformés	__	
Nombre de morts nés (> 22 SA***)	__	
Nombre d'enfants décédés après la naissance	__	

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Malformation	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____
Enfants décédés en bas âge	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____
Retard psychomoteur	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____
Consanguinité	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____
Maladies héréditaires	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____

COMMENTAIRES EVENTUELS**Nom, spécialité :****CACHET****Date et signature :**

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.



FICHE DE SUIVI DE GROSSESSE SOUS TRAITEMENT :

Déroulement de la grossesse. Accouchement et nouveau-né

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez et de le retourner par fax au **Département de Pharmacovigilance Pfizer** au **01.72.26.57.70**.

Produit Pfizer: CRIZOTINIB	N° ATU CRIZOTINIB parent exposé :	N°Dossier PV :
----------------------------	-----------------------------------	----------------

EXPOSITION(S) AU COURS DE LA GROSSESSE

Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser : _____
Tabac	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ _ _ Cigarettes par jour
Alcool	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ _ _ Verres par jour
Autre	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser : _____

PATHOLOGIE(S) AU COURS DE LA GROSSESSE

	Inc.*	Non	Oui	Préciser si nécessaire	Evolution ^(a)
Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		_
Diabète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		_
Infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		_
Hospitalisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		_
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		_

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

MEDICAMENTS RECUS PAR LA MERE AU COURS DE LA GROSSESSE (y compris les produits Pfizer)

Nom du médicament en précisant sa forme galénique	Voie (PO, IM,...)	Date de début	Date de fin	En cours à ce jour	Dose par prise (Ex : 500 mg, 0.5 mg, ...)	Fréquence des prises (Ex : 3/, 1/sem, ...)	Indication du médicament
		_ _ _ _ jj mm aa	_ _ _ _ jj mm aa	<input type="checkbox"/>			
		_ _ _ _ jj mm aa	_ _ _ _ jj mm aa	<input type="checkbox"/>			
		_ _ _ _ jj mm aa	_ _ _ _ jj mm aa	<input type="checkbox"/>			
		_ _ _ _ jj mm aa	_ _ _ _ jj mm aa	<input type="checkbox"/>			
		_ _ _ _ jj mm aa	_ _ _ _ jj mm aa	<input type="checkbox"/>			

BILAN ANTENATAL

Nom de l'examen ou du test (échographies, marqueurs sériques, biopsie des villosités choriales, amniocentèse, etc..)	Date de l'examen ou du test	Anomalies			Si Oui, préciser :
1 ^{ère} échographie	_ _ _ _ jj mm aa	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	
2 ^{ème} échographie	_ _ _ _ jj mm aa	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	
2 ^{ème} échographie	_ _ _ _ jj mm aa	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	
Autre :	_ _ _ _ jj mm aa	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	
Autre :	_ _ _ _ jj mm aa	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	

*Inc. := Inconnu

ACCOUCHEMENT ET NOUVEAU-NE

Nouveau-né vivant à la naissance ? Inc.* Non Oui

Si Non :

Date de fin de la grossesse :

jj	mm	aa				

 Terme :

SA**		

- Fausse couche spontanée
- Interruption volontaire de grossesse → Motif : _____
- Interruption thérapeutique de grossesse → Motif : _____
- Grossesse extra-utérine
- Mort-né
- Anomalies/Malformations Inc.* Non Oui → Préciser : _____
- Autopsie Inc.* Non Oui → Résultats : _____

Si Oui :

Date de naissance :

jj	mm	aa				

 Terme :

SA**		

- Accouchement Inc.* Voie basse Césarienne
- Accouchement provoqué Inc.* Oui Non
- Liquide amniotique Inc.* Clair Teinté
- Souffrance fœtale Inc.* Oui Non
- Placenta normal Inc.* Oui Non → Préciser : _____
- Post-partum normal Inc.* Oui Non → Préciser : _____
- Allaitement maternel Inc.* Oui Non

DONNEES A LA NAISSANCE

Sexe du nouveau-né	Initiales		Poids (kg)	Taille (cm)	Périmètre crânien (cm)	Score d'Apgar																
<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Nom <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td></tr></table>		Prénom <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td></tr></table>		<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>							<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					1 mn <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			5 mn <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>		
	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Préciser	Actions thérapeutiques (ex : réanimation à la naissance, transfert en réanimation ou en pédiatrie, traitements, etc...)	Evolution ^(a)																
Anomalies / Malformations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td></tr></table>																
Pathologie néonatale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td></tr></table>																

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

Nom, spécialité : **CACHET**

Date et signature :

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.

A compléter en cas de grossesse multiple

ACCOUCHEMENT ET NOUVEAU-NE

Nouveau-né vivant à la naissance ? Inc.* Non Oui

Si Non :

Date de fin de la grossesse :

jj	mm	aa		

 Terme :

 SA**

- Fausse couche spontanée
- Interruption volontaire de grossesse → Motif : _____
- Interruption thérapeutique de grossesse → Motif : _____
- Grossesse extra-utérine
- Mort-né
- Anomalies/Malformations Inc.* Non Oui → Préciser : _____
- Autopsie Inc.* Non Oui → Résultats : _____

Si Oui :

Date de naissance :

jj	mm	aa		

 Terme :

 SA**

- Accouchement Inc.* Voie basse Césarienne
- Accouchement provoqué Inc.* Oui Non
- Liquide amniotique Inc.* Clair Teinté
- Souffrance fœtale Inc.* Oui Non
- Placenta normal Inc.* Oui Non → Préciser : _____
- Post-partum normal Inc.* Oui Non → Préciser : _____
- Allaitement maternel Inc.* Oui Non

DONNEES A LA NAISSANCE

Sexe du nouveau-né	Initiales		Poids (kg)	Taille (cm)	Périmètre crânien (cm)	Score d'Apgar																															
<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Nom <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>		Prénom <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>		<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td align="center"> </td><td align="center"> </td><td align="center"> </td><td align="center"> </td></tr></table>									<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td align="center"> </td><td align="center"> </td><td align="center"> </td><td align="center"> </td></tr></table>									<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td align="center"> </td><td align="center"> </td></tr></table>					1 mn <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td align="center"> </td><td align="center"> </td></tr></table>					5 mn <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td align="center"> </td><td align="center"> </td></tr></table>				
 		<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Actions thérapeutiques (ex : réanimation à la naissance, transfert en réanimation ou en pédiatrie, traitements, etc...)		Evolution^(a)																														
Anomalies / Malformations		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>																														
Pathologie néonatale		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>																														

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

Nom, spécialité : Date et signature :	CACHET
--	---------------

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.

A compléter en cas de grossesse multiple

ACCOUCHEMENT ET NOUVEAU-NE

Nouveau-né vivant à la naissance ? Inc.* Non Oui

Si Non :

Date de fin de la grossesse :

jj	mm	aa		

 Terme :

		SA**

- Fausse couche spontanée
- Interruption volontaire de grossesse → Motif : _____
- Interruption thérapeutique de grossesse → Motif : _____
- Grossesse extra-utérine
- Mort-né
- Anomalies/Malformations Inc.* Non Oui → Préciser : _____
- Autopsie Inc.* Non Oui → Résultats : _____

Si Oui :

Date de naissance :

jj	mm	aa		

 Terme :

		SA**

- Accouchement Inc.* Voie basse Césarienne
- Accouchement provoqué Inc.* Oui Non
- Liquide amniotique Inc.* Clair Teinté
- Souffrance fœtale Inc.* Oui Non
- Placenta normal Inc.* Oui Non → Préciser : _____
- Post-partum normal Inc.* Oui Non → Préciser : _____
- Allaitement maternel Inc.* Oui Non

DONNEES A LA NAISSANCE

Sexe du nouveau-né	Initiales		Poids (kg)	Taille (cm)	Périmètre crânien (cm)	Score d'Apgar													
	Nom	Prénom				1 mn	5 mn												
<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>		<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>		<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>		<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>		<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>	
		<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Actions thérapeutiques (ex : réanimation à la naissance, transfert en réanimation ou en pédiatrie, traitements, etc...)		Evolution^(a)												
Anomalies / Malformations		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>												
Pathologie néonatale		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>												

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

Nom, spécialité :	CACHET
Date et signature :	

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.



FICHE DE SUIVI DE GROSSESSE SOUS TRAITEMENT :

Suivi à un an du(ou des) nouveau(x)-né(s)

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez et de le retourner par fax au **Département de Pharmacovigilance Pfizer** au **01.72.26.57.70**.

Produit(s) Pfizer : CRIZOTINIB	N° ATU CRIZOTINIB du parent exposé :
N° Dossier (enfant) PV:	N° Dossier (parent) PV si applicable :
Initiales de la mère : Nom : _ Prénom : _	Date de l'accouchement : _ _ _ _ _ _ _ _

Des anomalies/malformations ont-elles été découvertes depuis l'accouchement chez un ou plusieurs des nouveau(x)-né(s) ?

Inconnu Non Oui

Si oui, merci de préciser le nombre d'enfants chez lesquels une anomalie/malformation a été découverte : |_|

Merci de compléter le questionnaire suivant pour chacun des enfants chez lequel une anomalie/malformation a été découverte en cochant en en-tête le rang de l'enfant (1 questionnaire – pages 2 et 3 - par enfant)

Dans tous les cas, merci de nous retourner le présent document dans son intégralité

Nom, spécialité :	CACHET
Date et signature :	

Des examens complémentaires ont-ils été nécessaires ? : Inconnu Non Oui

Si Oui, veuillez compléter ci-dessous :

EXAMENS DE LABORATOIRE

Date	Paramètre	Résultats	Unités	Normales du laboratoire			
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa				
jj	mm	aa					
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa				
jj	mm	aa					
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa				
jj	mm	aa					
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa				
jj	mm	aa					

AUTRES EXPLORATIONS

Date	Actes	Résultats	Commentaires			
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa			
jj	mm	aa				
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa			
jj	mm	aa				
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa			
jj	mm	aa				
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa			
jj	mm	aa				
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa			
jj	mm	aa				

COMMENTAIRES ET PRECISIONS

<p>Nom, spécialité :</p> <p>Date et signature :</p>	<p>CACHET</p>
--	----------------------

D4 : Fiche d'arrêt de traitement

