

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XALKORI 250 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

crizotinib..... 250 mg

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélule, rose opaque, imprimée « Pfizer » sur la coiffe et « CRZ 250 » sur le corps.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

XALKORI est indiqué dans le traitement du Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par XALKORI doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Test ALK

Une recherche du statut ALK par une technique spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par XALKORI (voir rubrique 5.1 pour une information sur les tests utilisés dans les études cliniques).

Le diagnostic de Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif doit être confirmé avant l'instauration du traitement par crizotinib. La recherche doit être réalisée par un laboratoire ayant fait la preuve de ses compétences dans l'utilisation de ces technologies spécifiques (voir rubrique 4.4).

Posologie

Patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif

La posologie recommandée de XALKORI chez les patients pédiatriques atteints de LAGC est de 280 mg/m² par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le schéma posologique initial recommandé de crizotinib chez les patients pédiatriques en fonction de la surface corporelle est présenté dans le tableau 1. Si nécessaire, la dose souhaitée peut être atteinte en combinant différents dosages de gélules de crizotinib. La capacité des patients pédiatriques à avaler des gélules intactes doit être évaluée avant de prescrire crizotinib. L'administration de crizotinib aux patients pédiatriques doit être sous la surveillance d'un adulte.

Le tableau 1 présente la posologie pédiatrique de XALKORI chez les patients en mesure d'avaler des gélules intactes.

Tableau 1. Patients pédiatriques : Posologie initiale de XALKORI

Surface corporelle (SC)*	Dose (deux fois par jour)	Dose journalière totale
0,60 – 0,80 m ²	200 mg (1×200 mg gélule)	400 mg
0,81 – 1,16 m ²	250 mg (1×250 mg gélule)	500 mg

Surface corporelle (SC)*	Dose (deux fois par jour)	Dose journalière totale
1,17 – 1,51 m ²	400 mg (2×200 mg gélule)	800 mg
1,52 – 1,69 m ²	450 mg (1×200 mg gélule + 1×250 mg gélule)	900 mg
≥1,70 m ²	500 mg (2×250 mg gélule)	1000 mg

* La posologie recommandée chez les patients ayant une SC inférieure à 0,60 m² n'a pas été établie.

Patients jeunes adultes atteints d'un LAGC ALK-positif

La posologie recommandée de XALKORI chez les jeunes adultes est de 250 mg (1 x 250 mg) deux fois par jour en continu.

Ajustement de la posologie

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle.

Patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif

Si une réduction posologique est nécessaire pour les patients traités à la dose initiale recommandée, alors la dose de XALKORI doit être réduite comme indiqué dans le tableau 2.

Tableau 2. Patients pédiatriques : Réductions posologiques recommandées de XALKORI

Surface corporelle (SC)	Première réduction posologique		Deuxième réduction posologique	
	Posologie	Dose journalière totale	Posologie	Dose journalière totale
0,60 – 0,80 m ²	250 mg Une fois par jour	250 mg	<i>Se référer à une demande d'autorisation d'accès compassionnel</i>	
0,81 – 1,16 m ²	200 mg Deux fois par jour	400 mg	250 mg Une fois par jour*	250 mg
1,17 – 1,51 m ²	250 mg Deux fois par jour	500 mg	200 mg Deux fois par jour*	400 mg
≥1,52 m ²	400 mg Deux fois par jour	800 mg	250 mg Deux fois par jour*	500 mg

*Arrêter définitivement le traitement si le patient ne peut pas tolérer XALKORI après la deuxième réduction de dose.

Les ajustements posologiques recommandés pour les effets indésirables hématologiques et non hématologiques chez les patients pédiatriques atteints de LAGC ALK-positif sont respectivement présentés dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3. Patients pédiatriques : ajustement posologique pour les effets indésirables hématologiques.

Grade CTCAE ^a	Traitement par XALKORI
Nombre absolu de neutrophiles (NAN)	

Diminution du nombre de neutrophiles de Grade 4	Première occurrence : Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2, puis reprendre à la posologie inférieure. Deuxième occurrence : • Arrêter définitivement en cas de récurrence compliquée par une neutropénie fébrile ou une infection. • En cas de neutropénie de grade 4 non compliquée, soit arrêter définitivement le traitement, soit l'interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2, puis reprendre à la posologie inférieure^b
Numération plaquettaire	
Diminution du nombre de plaquettes de Grade 3 (avec saignements concomitants)	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis reprendre à la même posologie
Diminution du nombre de plaquettes de Grade 4	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis reprendre à la posologie directement inférieure. Arrêter définitivement en cas de récurrence.
Anémie	
Grade 3	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis reprendre à la même posologie
Grade 4	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis reprendre à la posologie directement inférieure. Arrêter définitivement en cas de récurrence.
Autres	
Grade 4	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis reprendre à la posologie directement inférieure. Arrêter définitivement en cas de récurrence.

^a Grade selon la version 4.0 des critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) de l'Institut National du Cancer (INC)

^b Arrêter définitivement chez les patients qui ne peuvent tolérer XALKORI après 2 réductions de doses, sauf indication contraire dans le tableau 2.

Il est recommandé de surveiller les numérations formules sanguines, y compris les numérations différentielles, chaque semaine pendant le premier mois de traitement, puis au moins une fois par mois, avec une surveillance plus fréquente en cas d'anomalies de grade 3 ou 4, de fièvre ou d'infection.

Tableau 4. Patients pédiatriques : ajustement posologique pour les effets indésirables non-hématologiques.

Grade CTCAE ^a	Traitement par XALKORI
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) de Grade 3 ou 4 avec bilirubine totale de Grade ≤ 1	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 , puis reprendre à la posologie directement inférieure.
Augmentation des ALAT ou ASAT de Grade 2, 3 ou 4 avec augmentation concomitante de la bilirubine totale de Grade 2, 3 ou 4 (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	Arrêter définitivement.
Pneumopathie interstitielle (PID)/pneumonie liée au médicament de tout grade	Arrêter définitivement.
Allongement de l'intervalle QTc de Grade 3	Interrompre jusqu'au retour à l'état initial ou à un retour à un QTc inférieur à 481 ms, ensuite reprendre à la posologie directement inférieure.
Allongement de l'intervalle QTc de Grade 4	Arrêter définitivement.

Grade CTCAE ^a	Traitement par XALKORI
Bradycardie de Grade 2 ou 3 ^b Symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale	Interrompre jusqu'à résolution d'une fréquence cardiaque au repos correspondant à l'âge du patient (basé sur le 2,5 ^{ème} percentile par rapport aux normes spécifiques à l'âge) comme ci-après : • 1 à <2 ans : 91 bpm ou plus • 2 à 3 ans : 82 bpm ou plus • 4 à 5 ans : 71 bpm ou plus • 6 à 8 ans : 64 bpm ou plus • >8 ans : 60 bpm ou plus
Bradycardie de Grade 4 ^{b,c} Conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention d'urgence	Arrêter définitivement si aucun médicament concomitant n'est identifié. Si un médicament concomitant est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprendre à la posologie correspondant au niveau de la deuxième réduction posologique du tableau 2 jusqu'à résolution à un grade ≤1 ou aux critères de fréquence cardiaque répertoriés pour la prise en charge d'une bradycardie symptomatique ou grave, médicalement significative, avec une surveillance fréquente. Demander l'avis spécialisé d'un cardiologue ou d'un anesthésiste/réanimateur ayant une compétence dans la prise en charge des troubles du rythme ou de la conduction. Surveiller de façon rapprochée jusqu'à ce que la fréquence cardiaque revienne à la normale.
Nausées de Grade 3 Apport oral insuffisant pendant plus de 3 jours, intervention médicale nécessaire	Grade 3 (malgré un traitement médical) : Interrompre jusqu'à résolution, ensuite reprendre à une posologie inférieure ^d
Vomissements de Grade 3, 4 Plus de 6 épisodes en 24 heures pendant plus de 3 jours, nécessitant une intervention médicale i.e. alimentation par sonde ou hospitalisation : conséquences mettant la vie en danger, intervention urgente indiquée	Grade 3 ou 4 (malgré un traitement médical maximal) : Interrompre jusqu'à résolution, ensuite reprendre à la posologie directement inférieure ^d
Diarrhées de Grade 3, 4 Augmentation des selles par jour de 7 ou plus par rapport à la normale, incontinence, hospitalisation indiquée : conséquences mettant la vie en danger, intervention urgente indiquée	Grade 3 ou 4 (malgré un traitement médical maximal) : Interrompre jusqu'à résolution, ensuite reprendre à une posologie directement inférieure ^d
Trouble oculaire de Grade 1 (symptômes légers) ou de Grade 2 (symptômes modérés affectant la capacité à effectuer des activités quotidiennes adaptées à l'âge)	Grade 1 ou 2 : Surveiller les symptômes et les signaler à un ophtalmologiste. Envisager une réduction de la dose en cas de troubles visuels de grade 2.
Trouble oculaire de Grade 3 ou 4 (perte de vision, diminution marquée de la vision)	Grade 3 ou 4 : Interrompre le traitement pendant l'évaluation d'une perte visuelle sévère. Arrêter définitivement si aucune autre cause n'est trouvée lors de l'évaluation.

^a Grade selon la version 4.0 des critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) de l'Institut National du Cancer (INC).

^b Fréquence cardiaque au repos inférieure au 2,5^{ème} percentile de la norme spécifique d'âge.

^c Arrêter définitivement en cas de récurrence.

^d Arrêter définitivement chez les patients qui ne peuvent tolérer crizotinib après 2 réductions de doses, sauf indication contraire mentionnée dans le tableau 4.

Patients jeunes adultes atteints d'un LAGC ALK-positif

Si une réduction de dose est nécessaire, alors la posologie de XALKORI doit être réduite comme ci-dessous :

- Première réduction de la posologie : XALKORI 200 mg pris par voie orale deux fois par jour
- Deuxième réduction de la posologie : XALKORI 250 mg pris par voie orale une fois par jour
- Arrêter définitivement le traitement si le patient ne peut pas tolérer XALKORI 250 mg pris par voie orale une fois par jour.

Les recommandations d'ajustement de la posologie en cas de toxicité hématologique et non-hématologique sont décrites dans les Tableaux 5 et 6. Pour les patients traités avec une dose de crizotinib inférieure à 250 mg deux fois par jour, les recommandations à suivre sont fournies dans les tableaux 5 et 6 respectivement.

Tableau 5. Patients jeunes adultes : Ajustement de la posologie de XALKORI - Toxicités hématologiques^{a,b}

Grade CTCAE ^c	Traitement par XALKORI
Grade 3	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis reprendre à la même posologie
Grade 4	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis reprendre à la posologie inférieure ^{d,e}

^a. Sauf lymphopénie (à moins qu'elle ne soit associée à des événements cliniques tels que des infections opportunistes).

^b. Pour les patients développant une neutropénie et une leucopénie, voir également rubriques 4.4 et 4.8.

^c. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events.

^d. En cas de réapparition après la première réduction de posologie, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis le traitement doit être repris à la posologie correspondant au niveau de la deuxième réduction de posologie. XALKORI doit être définitivement arrêté en cas de nouvelle réapparition de grade 4.

^e. Pour les patients traités à la posologie correspondant au niveau de la deuxième réduction de posologie, arrêter le traitement pendant l'évaluation.

Tableau 6. Patients jeunes adultes : Ajustement de la posologie de XALKORI - Toxicités non-hématologiques

Grade CTCAE ^a	Traitement par XALKORI
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) de Grade 3 ou 4 avec bilirubine totale de Grade ≤ 1	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à la valeur initiale, puis reprendre à la posologie correspondant au niveau de la deuxième réduction de posologie et augmenter à la posologie correspondant au niveau de la première réduction de posologie si le traitement est bien toléré d'un point de vue clinique ^{b,c}
Augmentation des ALAT ou ASAT de Grade 2, 3 ou 4 avec augmentation concomitante de la bilirubine totale de Grade 2, 3 ou 4 (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	Arrêter définitivement
Pneumopathie interstitielle (PID) de tout grade	Interrompre en cas de suspicion de PID et arrêter définitivement si une PID liée au traitement est diagnostiquée ^d
Allongement de l'intervalle QTc de Grade 3	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 , contrôler et si nécessaire corriger les taux d'électrolytes, puis reprendre à la posologie inférieure ^{b,c}
Allongement de l'intervalle QTc de Grade 4	Arrêter définitivement
Bradycardie de Grade 2 ou 3 ^{d,e}	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque normale chez un patient pédiatrique

Grade CTCAE ^a	Traitement par XALKORI
Symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale	ou le jeune adulte. Evaluer les médicaments concomitants pouvant entraîner une bradycardie, ainsi que les médicaments antihypertenseurs. Si un de ces médicaments concomitants est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprendre à la posologie précédente jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque normale chez un patient pédiatrique ou le jeune adulte. Si aucun de ces médicaments concomitants n'est identifié, ou si ces médicaments ne sont pas arrêtés ou que leur posologie n'est pas modifiée, reprendre à une posologie inférieure^c jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque normale chez un patient pédiatrique ou le jeune adulte. Demander l'avis spécialisé d'un cardiologue ou d'un anesthésiste/réanimateur ayant une compétence dans la prise en charge des troubles du rythme ou de la conduction. Surveiller de façon rapprochée jusqu'à ce que la fréquence cardiaque revienne à la normale.
Bradycardie de Grade 4 ^{d,e,f} Conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention d'urgence	Arrêter définitivement si aucun de ces médicaments concomitants n'est identifié. Si un de ces médicaments concomitants est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprendre à la posologie correspondant au niveau de la deuxième réduction de posologie jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque normale chez un patient pédiatrique ou le jeune adulte, et surveiller fréquemment. Demander l'avis spécialisé d'un cardiologue ou d'un anesthésiste/réanimateur ayant une compétence dans la prise en charge des troubles du rythme ou de la conduction. Surveiller de façon rapprochée jusqu'à ce que la fréquence cardiaque revienne à la normale.
Trouble oculaire de Grade 1 (symptômes légers) ou de Grade 2 (symptômes modérés affectant la capacité à effectuer des activités quotidiennes adaptées à l'âge)	Grade 1 ou 2 : Surveiller les symptômes et les signaler à un ophtalmologiste. Envisager une réduction de la dose en cas de troubles visuels de grade 2.
Trouble oculaire de Grade 3 ou 4 (perte de vision, diminution marquée de la vision)	Grade 3 ou 4 : Interrompre le traitement pendant l'évaluation d'une perte visuelle sévère. Arrêter définitivement si aucune autre cause n'est trouvée lors de l'évaluation.

^a. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events.

^b. XALKORI doit être définitivement arrêté en cas de nouvelle apparition de grade ≥ 3 . Voir rubriques 4.4 et 4.8.

^c. Pour les patients traités à la posologie correspondant au niveau de la deuxième réduction de posologie, arrêter le traitement pendant l'évaluation.

^d. Voir rubriques 4.4 et 4.8.

^e. Fréquence cardiaque inférieure à la valeur normale chez un patient pédiatrique ou le jeune adulte.

^f. Arrêter définitivement en cas de nouvelle apparition.

Atteinte hépatique

Le crizotinib est largement métabolisé par le foie. Le traitement par crizotinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir tableau 2 et 6, et rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif

Les ajustements pour les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif sont basés sur l'étude clinique menée chez les patients adultes (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de la dose initiale de crizotinib n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (soit ASAT > LSN et bilirubine totale $\leq$ LSN, soit ASAT et bilirubine totale > LSN mais $\leq 1,5 \times$ LSN). La dose initiale recommandée de crizotinib chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (tout ASAT et bilirubine totale > $1,5 \times$ LSN et $\leq 3 \times$ LSN) correspond à la première réduction de dose basée sur la SC, comme indiqué dans le tableau 2. La dose initiale recommandée de crizotinib chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (tout ASAT et bilirubine totale > $3 \times$ LSN) correspond à la deuxième réduction de la dose en fonction de la SC, comme indiqué ci-dessus dans la rubrique "Ajustements de la dose".

Patients jeunes adultes atteints d'un LAGC ALK-positif (données de l'AMM chez les patients atteints d'un CNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif)

Selon la classification du National Cancer Institute (NCI), aucun ajustement de la posologie initiale du crizotinib n'est recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique légère (soit ASAT > limite supérieure de la normale (LSN) et bilirubine totale $\leq$ LSN soit toute valeur d'ASAT et bilirubine totale > LSN mais $\leq 1,5 \times$ LSN). La posologie initiale recommandée de crizotinib chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée (toute valeur d'ASAT et bilirubine totale > $1,5 \times$ LSN et $\leq 3 \times$ LSN) est la posologie correspondant au niveau de la première réduction de posologie. La posologie initiale recommandée de crizotinib chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (toute valeur d'ASAT et bilirubine totale > $3 \times$ LSN) est la posologie correspondant au niveau de la deuxième réduction de posologie (voir rubrique 5.2). L'ajustement de la posologie de crizotinib chez les patients présentant des atteintes hépatiques selon la classification de Child-Pugh n'a pas été étudié.

Insuffisance rénale

Patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif

Les ajustements pour les patients pédiatriques sont basés sur les informations des patients adultes (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ($60 \leq$ clairance de la créatinine [Clcr] < 90 mL/min) ou modérée ($30 \leq$ Clcr < 60 mL/min) calculée selon l'équation de Schwartz. La dose initiale recommandée de crizotinib chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min) ne nécessitant pas de dialyse correspond à la deuxième réduction de dose basée sur la SC, comme indiqué dans la section "Ajustements de dose" ci-dessus. La dose peut être augmentée jusqu'à la première réduction de dose basée sur le SC comme indiqué dans le tableau 2 et en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles après au moins 4 semaines de traitement.

Patients jeunes adultes atteints d'un LAGC ALK-positif (données de l'AMM chez les patients atteints d'un CNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif)

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($60 \leq$ clairance de la créatinine [Clcr] < 90 mL/min) ou modérée ($30 \leq$ Clcr < 60 mL/min), puisque l'analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucune modification cliniquement significative de l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre chez ces patients. Les concentrations plasmatiques du crizotinib peuvent être augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min). La posologie initiale du crizotinib doit être ajustée à la posologie correspondant au niveau de la deuxième réduction de posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse. La posologie peut être augmentée à la posologie correspondant au niveau de la première réduction de posologie en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles après au moins 4 semaines de traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du crizotinib sont fortement présumés chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire âgés de 3 à < 18 ans. Aucune donnée de sécurité ou d'efficacité n'est disponible pour le traitement par le crizotinib chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif âgés de moins de 3 ans. Les patients pédiatriques doivent être évalués sur leur capacité à avaler des gélules intactes avant de prescrire du crizotinib. Les patients pédiatriques

(âgés de ≥ 6 à < 18 ans) capables d'avaler des gélules intactes de crizotinib peuvent être traités par crizotinib.

Les données actuellement disponibles sur la sécurité et l'efficacité du crizotinib chez les patients pédiatriques (< 18 ans) atteints de LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire sont décrites aux sections 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasées, dissoutes ou ouvertes. Elles peuvent être prises pendant ou en dehors des repas. Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse doivent être évités car ils peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib ; le millepertuis doit être évité car il peut diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib (voir rubrique 4.5).

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient ou le soignant s'en aperçoit, sauf s'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Les patients ne doivent pas prendre 2 doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif

L'utilisation d'antiémétiques avant et pendant le traitement par crizotinib est recommandée pour prévenir les nausées et les vomissements chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK positif. Des antiémétiques et antidiarrhéiques standards sont recommandés pour gérer les toxicités gastro-intestinales. Des soins de soutien tels qu'une hydratation intraveineuse ou orale, la supplémentation en électrolytes et le soutien nutritionnel sont recommandés selon les indications cliniques (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au crizotinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Recherche du statut ALK

Il est important de choisir une méthode robuste et validée pour la recherche du statut ALK du patient afin d'éviter un résultat faux négatif ou faux positif.

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse (y compris des cas d'évolution fatale chez des patients adultes) ont été rapportés chez des patients traités par crizotinib lors d'études cliniques (voir rubrique 4.8). Un bilan de la fonction hépatique, incluant ALAT, ASAT et bilirubine totale, doit être réalisé une fois par semaine au cours des 2 premiers mois de traitement, puis une fois par mois et si cliniquement indiqué, et plus fréquemment en cas d'augmentation de grade 2, 3 ou 4. Pour les patients qui développent une augmentation des transaminases, voir rubrique 4.2.

Pneumopathie interstitielle

Des pneumopathies interstitielles sévères, menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale, peuvent survenir chez les patients traités par crizotinib. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs de PID. Le traitement par crizotinib doit être interrompu si une PID est suspectée. Une PID induite par le traitement doit être envisagée lors du diagnostic différentiel chez les patients présentant une pathologie similaire à une PID, telle que : pneumopathie, pneumopathie radique, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), alvéolite, infiltration pulmonaire, pneumonie, œdème pulmonaire, bronchopneumopathie chronique obstructive, épanchement pleural, pneumopathie d'aspiration, bronchite, bronchiolite oblitérante et bronchiectasie. D'autres causes potentielles de PID doivent être éliminées, et le crizotinib doit être définitivement arrêté chez les patients diagnostiqués avec une PID liée au traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

Des allongements de l'intervalle QTc ont été observés chez les patients traités par crizotinib dans les études cliniques (voir rubriques 4.8 et 5.2), pouvant conduire à une augmentation du risque de tachyarythmies ventriculaires (par ex torsade de pointes) ou de mort subite. Les bénéfices et les risques potentiels du crizotinib doivent être pris en compte avant de commencer le traitement chez les patients qui présentent une bradycardie pré-existante ainsi que des antécédents ou une prédisposition

à l'allongement de l'intervalle QTc, qui prennent des antiarythmiques ou d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ainsi que chez les patients présentant des maladies cardiaques pré-existantes et/ou des perturbations électrolytiques. Le crizotinib doit être administré avec prudence chez ces patients et une surveillance périodique des électrocardiogrammes (ECG), des électrolytes et de la fonction rénale est nécessaire. Lors de l'administration de crizotinib, un ECG et un dosage des électrolytes (par ex, calcium, magnésium, potassium) doivent être réalisés dans un délai le plus court possible avant la première administration, et une surveillance périodique avec des ECG et dosages des électrolytes est recommandée, tout particulièrement en début de traitement en cas de vomissements, de diarrhée, de déshydratation ou de fonction rénale altérée. Si nécessaire, les taux d'électrolytes doivent être corrigés. Si un allongement supérieur ou égal à 60 msec par rapport à la valeur initiale est observé mais que l'intervalle QTc reste inférieur à 500 msec, le traitement par crizotinib doit être interrompu et l'avis d'un cardiologue doit être sollicité. Si un allongement de l'intervalle QTc supérieur ou égal à 500 msec est observé, l'avis d'un cardiologue doit être immédiatement sollicité. Pour les patients qui développent un allongement de l'intervalle QTc, voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2.

Bradycardie

Des cas de bradycardie, toute étiologie confondue, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 13 % des patients adultes atteints de CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif et chez 17 % des patients pédiatriques atteints de LAGC ALK-positif ou de TMI ALK-positif traités par crizotinib. Une bradycardie symptomatique (par ex, syncope, étourdissements, hypotension) peut survenir chez les patients recevant du crizotinib. L'effet total du crizotinib sur le ralentissement de la fréquence cardiaque peut s'observer plusieurs semaines après le début du traitement. L'association de crizotinib et d'autres agents bradycardisants (par ex, bêta-bloquants, antagonistes calciques non-dihydropyridiniques tels que le vérapamil et le diltiazem, clonidine, digoxine) doit être évitée dans la mesure du possible en raison du risque accru de bradycardie symptomatique. La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées régulièrement. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de bradycardie asymptomatique. Pour la prise en charge des patients développant une bradycardie symptomatique, voir rubriques Ajustement de la posologie et Effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Insuffisance cardiaque

Au cours des essais cliniques avec crizotinib et lors de la surveillance après commercialisation chez des patients adultes, des effets indésirables d'insuffisance cardiaque sévères menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

L'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, œdème, rapide prise de poids due à une rétention d'eau) chez les patients recevant du crizotinib, et présentant ou non des affections cardiaques préexistantes, doit être surveillée. Des mesures adaptées telles qu'une interruption du traitement, une diminution des doses ou un arrêt du traitement, selon le cas, doivent être envisagées, si de tels symptômes sont observés.

Neutropénie et leucopénie

Lors des études cliniques conduites avec le crizotinib, chez des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment rapportés (12 %). Lors des études cliniques conduites avec le crizotinib, chez les patients pédiatriques atteints de LAGC ALK-positif ou de TMI ALK-positif, des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment rapportés. Des cas de leucopénie de grade 3 ou 4 ont été fréquemment rapportés (3 %) chez les patients adultes atteints de CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif et très fréquemment rapportés (24 %) chez les patients pédiatriques atteints de LAGC ALK-positif ou de TMI ALK-positif (voir rubrique 4.8). Moins de 0,5 % des patients adultes atteints de CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif ont développé une neutropénie fébrile au cours des études cliniques avec le crizotinib. Chez les patients pédiatriques atteints de LAGC ALK-positif ou de TMI ALK-positif, une neutropénie fébrile a été fréquemment rapportée par un patient (2,4 %). Une numération de la formule sanguine, incluant une numération différentielle des globules blancs, doit être réalisée si cliniquement indiquée, en répétant les tests plus fréquemment en cas d'anomalies de grade 3 ou 4, ou si de la fièvre ou une infection surviennent (voir rubrique 4.2).

Perforation gastro-intestinale

Dans les études cliniques portant sur le crizotinib, des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés. Après la mise sur le marché, des cas fatals de perforation gastro-intestinale ont été rapportés lors de l'utilisation du crizotinib (voir rubrique 4.8).

Le crizotinib doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de perforation gastro-intestinale (par ex., antécédents de diverticulite, métastases au niveau du tractus gastro-intestinal, utilisation concomitante de médicaments présentant un risque connu de perforation gastro-intestinale).

Le traitement par crizotinib doit être interrompu en cas de survenue d'une perforation gastro-intestinale. Les patients doivent être avertis des premiers signes de perforation gastro-intestinale et il doit leur être conseillé de consulter rapidement en cas d'apparition de tels signes.

Effets rénaux

Une augmentation de la créatininémie et une diminution de la clairance de la créatinine ont été observées chez des patients traités par crizotinib lors d'essais cliniques. Des insuffisances rénales et des insuffisances rénales aiguës ont été rapportées chez des patients traités par crizotinib au cours d'études cliniques et après commercialisation. Des cas d'évolution fatale, des cas nécessitant une hémodialyse et des cas d'hyperkaliémie de Grade 4 ont également été observés chez des patients adultes. Une surveillance de la fonction rénale, avant le début du traitement par crizotinib et pendant celui-ci, est recommandée. Une attention particulière doit être portée aux patients qui présentent des facteurs de risque ou un antécédent d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Si les patients présentent une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse, la posologie du crizotinib doit être ajustée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Effets visuels

Au cours des études cliniques portant sur le crizotinib conduites chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif (N = 1 722), une altération du champ visuel de Grade 4 avec perte de la vision a été rapportée chez 4 patients (0,2 %). Une atrophie optique et une atteinte du nerf optique ont été rapportées comme des causes possibles d'une perte de la vision.

Dans les études cliniques avec le crizotinib chez des patients pédiatriques atteints de LAGC ALK-positif ou de MIT ALK-positif, des troubles visuels sont survenus chez 25 des 41 (61 %) patients pédiatriques traités par crizotinib (voir rubrique 4.8).

Pour les patients atteints de LAGC, un examen ophtalmologique de base doit être obtenu avant de commencer le traitement par XALKORI. Un examen ophtalmologique de suivi, incluant un examen de la rétine, est recommandé dans le mois suivant le début du traitement par XALKORI, puis tous les 3 mois, et en cas de nouveaux symptômes visuels. Une évaluation des symptômes visuels est recommandée tous les mois pendant le traitement. Signalez tout symptôme visuel à un ophtalmologiste. Le traitement par XALKORI doit être interrompu pendant l'évaluation de tout trouble oculaire de Grade 3 ou 4, et XALKORI doit être arrêté définitivement pour les troubles oculaires de Grade 3 ou 4, sauf si une autre cause est identifiée (voir rubrique 4.2).

Le traitement par crizotinib doit être arrêté chez tout patient en cas d'apparition d'une perte de la vision sévère (meilleure acuité visuelle corrigée inférieure à 6/60 dans un œil ou dans les deux yeux) (voir rubrique 4.2). En cas d'apparition d'une perte de la vision et pour d'autres symptômes visuels cliniquement justifiés, il convient de procéder à un examen ophtalmologique comportant : meilleure acuité visuelle corrigée, fonds d'œil, champs visuels, tomographie par cohérence optique (TCO) et d'autres examens si indiqués (voir rubriques 4.2 et 4.8). Les informations disponibles sont insuffisantes pour déterminer le risque de reprise du traitement par crizotinib chez les patients qui ont développé un symptôme visuel ou une perte de la vision. La décision de reprendre le traitement par crizotinib doit prendre en compte le bénéfice potentiel versus les risques pour le patient.

Un examen ophtalmologique est recommandé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent (voir rubrique 4.8).

Photosensibilité

Une photosensibilité a été rapportée chez des patients traités par XALKORI (voir rubrique 4.8). Il convient de conseiller aux patients d'éviter toute exposition prolongée au soleil pendant le traitement par XALKORI et, lorsqu'ils sont à l'extérieur, de prendre des mesures de protection (par exemple, utilisation de vêtements de protection et/ou d'un écran solaire).

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de crizotinib avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de crizotinib avec des substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée (voir rubrique 4.5). L'association de crizotinib et d'autres agents bradycardisants, de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ou d'antiarythmiques doit être évitée (voir rubrique 4.4 Allongement de l'intervalle QT, Bradycardie et rubrique 4.5).

Interactions avec des aliments

Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse doivent être évités pendant le traitement par crizotinib (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Histologie autre qu'adénocarcinome

Les données disponibles sont limitées chez les patients présentant un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif et dont l'histologie n'est pas un adénocarcinome, y compris un carcinome épidermoïde (CE) (voir rubrique 5.1).

Sodium alimentaire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule de 250 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Population pédiatrique

Toxicité gastro-intestinale chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif

Le crizotinib peut provoquer des toxicités gastro-intestinales sévères chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif. Chez les patients pédiatriques présentant un LAGC ALK-positif, des vomissements et des diarrhées sont survenus chez 95 % des patients.

L'utilisation d'antiémétiques avant et pendant le traitement par crizotinib est recommandée pour prévenir les nausées et les vomissements. Des antiémétiques et antidiarrhéiques standards sont recommandés pour prévenir les toxicités gastro-intestinales. Si les patients pédiatriques développent des nausées de Grade 3 durant 3 jours ou des diarrhées ou des vomissements de Grade 3 ou 4 malgré un traitement médical maximal, il est recommandé de suspendre le traitement par crizotinib jusqu'à ce qu'il soit résolu, puis reprendre le traitement au niveau de dose immédiatement inférieur. Des soins de soutien tels que l'hydratation, la supplémentation en électrolytes et le soutien nutritionnel sont recommandées selon les indications cliniques (voir rubrique 4.2).

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

Interactions pharmacocinétiques

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib

L'administration concomitante de crizotinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A peut augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib. L'administration concomitante d'une dose orale unique de 150 mg de crizotinib en présence de kétoconazole (200 mg deux fois par jour), inhibiteur puissant du CYP3A, a entraîné des augmentations de l'exposition systémique au crizotinib, avec des valeurs de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps de zéro à l'infini (AUC_{inf}) et de la concentration plasmatique maximale observée (C_{max}) respectivement environ 3,2 fois et 1,4 fois celles observées lorsque le crizotinib était administré seul.

L'administration concomitante de doses répétées de crizotinib (250 mg une fois par jour) et de doses répétées d'itraconazole (200 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A, a entraîné des augmentations de l' AUC_{tau} et de la C_{max} du crizotinib à l'état d'équilibre d'environ 1,6 fois et 1,3 fois, respectivement, celles observées lorsque le crizotinib était administré seul.

Par conséquent, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que mais non limités à l'atazanavir, le ritonavir, le cobicistat, l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la téli-thromycine et l'érythromycine) doit être évitée. À moins que le bénéfice potentiel pour le patient ne l'emporte sur le risque encouru, auquel cas les patients devront être étroitement surveillés en vue de détecter toute survenue d'événements indésirables liés au crizotinib (voir rubrique 4.4).

Les simulations pharmacocinétiques physiologiques (PBPK) on prédit une augmentation de 17 % de l' AUC de crizotinib à l'état d'équilibre après traitement par des inhibiteurs modérés du CYP3A, le diltiazem ou le verapamil. La prudence est, par conséquent, recommandée en cas d'administration concomitante de crizotinib et des inhibiteurs modérés du CYP3A.

Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du crizotinib et doivent être évités (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib

L'administration concomitante de doses répétées de crizotinib (250 mg 2 fois par jour) et de doses répétées de rifampicine (600 mg une fois par jour), un inducteur puissant du CYP3A4, a entraîné des diminutions respectives de 84 % et 79 % à l'état d'équilibre de l'AUC_{tau} et de la C_{max} du crizotinib comparativement aux valeurs observées lorsque le crizotinib était administré seul. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que mais non limités à la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine, et le millepertuis, doit être évitée (voir rubrique 4.4).

L'effet d'un inducteur modéré, y compris mais non limité à l'efavirenz ou à la rifabutine, n'est pas clairement établi ; en conséquence, leur administration concomitante en présence de crizotinib doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Administration concomitante de médicaments augmentant le pH gastrique

La solubilité aqueuse du crizotinib est dépendante du pH, un pH faible (acide) augmentant la solubilité. L'administration d'une dose unique de 250 mg de crizotinib après un traitement par ésomeprazole à la dose de 40 mg une fois par jour pendant 5 jours a entraîné une diminution d'environ 10 % de l'exposition totale au crizotinib (AUC_{inf}) et aucune modification de l'exposition maximale (C_{max}) ; l'exposition totale n'a pas été modifiée à un degré cliniquement significatif. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de crizotinib et d'agents entraînant une augmentation du pH gastrique (tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H2 et les antiacides).

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par le crizotinib

Après l'administration pendant 28 jours de crizotinib à la dose de 250 mg deux fois par jour chez des patients atteints de cancer, l'AUC_{inf} du midazolam par voie orale était 3,7 fois celle observée lorsque le midazolam était administré seul, suggérant que le crizotinib est un inhibiteur modéré du CYP3A. Par conséquent, l'administration concomitante de crizotinib et de substrats du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite, tels que mais non limités à l'alfentanil, le cisapride, la ciclosporine, les dérivés de l'ergot de seigle, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus et le tacrolimus, doit être évitée (voir rubrique 4.4). Si l'association est nécessaire, un suivi clinique étroit doit être réalisé.

Des études *in vitro* ont montré que le crizotinib est un inhibiteur du CYP2B6. Par conséquent, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante et qui sont métabolisés par le CYP2B6 (par ex. bupropion, éfavirenz).

Des études *in vitro* sur hépatocytes humains ont montré que le crizotinib pouvait être un inducteur des enzymes régulées par le récepteur pregnane X (PXR) et par le récepteur constitutif de l'androstane (constitutive androstane receptor ou CAR) (par ex. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Cependant, aucune induction *in vivo* n'a été observée quand le crizotinib était administré de façon concomitante avec le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de crizotinib et de médicaments majoritairement métabolisés par ces enzymes. Il est à noter que l'efficacité de contraceptifs oraux administrés de façon concomitante peut être réduite.

Les études *in vitro* ont indiqué que le crizotinib est un inhibiteur faible de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 et de l'UGT2B7. Par conséquent, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante et qui sont métabolisés principalement par l'UGT1A1 (par ex. raltégravir, irinotécan) ou l'UGT2B7 (morphine, naloxone).

Sur la base d'une étude *in vitro*, il est attendu que le crizotinib soit un inhibiteur de la glycoprotéine-P (P-gp) intestinale. Par conséquent, l'administration de crizotinib avec des médicaments substrats de la P-gp (par ex. digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) pourrait augmenter leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique rapprochée est recommandée lors de l'administration de crizotinib avec ces médicaments.

Le crizotinib est un inhibiteur de l'OCT1 et de l'OCT2 *in vitro*. Par conséquent, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante et qui sont des substrats de l'OCT1 ou de l'OCT2 (par ex, metformine, procainamide).

Interactions pharmacodynamiques

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé avec le crizotinib dans les études cliniques. Par conséquent, l'utilisation concomitante de crizotinib avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments pouvant induire des torsades de pointes (par ex, classe IA

[quinidine, disopyramide] ou classe III [par ex amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide], méthadone, cisapride, moxifloxacine, antipsychotiques, etc) doit être envisagée avec précaution. Une surveillance de l'intervalle QT devra être réalisée en cas d'association de tels médicaments (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Une bradycardie a été rapportée au cours des études cliniques ; par conséquent, le crizotinib doit être utilisé avec précaution en raison du risque de bradycardie excessive en cas d'association avec d'autres agents bradycardisants (par ex. antagonistes calciques non-dihydropyridiniques tels que le vérapamil et le diltiazem, bêtabloquants, clonidine, guanfacine, digoxine, méfloquine, anticholinestérases, pilocarpine) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas débuter une grossesse au cours de leur traitement par XALKORI.

Contraception chez les hommes et les femmes

Une méthode de contraception adéquate doit être utilisée au cours du traitement, et pendant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.5).

Grossesse

XALKORI peut être nocif pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il n'existe pas de données chez la femme enceinte traitée par le crizotinib. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la mère ne justifie le traitement. Les femmes enceintes ou tombant enceintes au cours du traitement par le crizotinib, ou les patients traités partenaires d'une femme enceinte, doivent être informés des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si crizotinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel pour le nourrisson, les mères doivent être averties qu'elles ne doivent pas allaiter pendant leur traitement par XALKORI (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Sur la base des données précliniques, la fécondité masculine et féminine pourrait être affectée par un traitement par XALKORI (voir rubrique 5.3). Les hommes et les femmes devraient prendre des conseils relatifs à la préservation de la fertilité avant le traitement.

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

XALKORI a une influence mineure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. La prudence est de rigueur pour les patients qui conduisent ou utilisent des machines car les patients peuvent présenter une bradycardie symptomatique (par ex, syncope, étourdissements, hypotension), des troubles de la vision ou de la fatigue avec XALKORI (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance chez les patients pédiatriques

La population de l'analyse de sécurité inclut 110 patients pédiatriques (âgés de 1 an à moins de 18 ans) atteints de tout type de tumeurs dont 41 patients atteints d'un LAGC ALK-positif systémique en rechute ou réfractaire ou un TMI ALK-positif non résécable, en rechute ou réfractaire ayant reçu crizotinib dans deux études à un seul bras, l'étude 0912 (n=36) et l'étude 1013 (n=5). Au total, cela représente 25 patients pédiatriques âgés de 3 à < 18 ans atteints de LAGC ALK-positif et 16 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints de TMI ALK-positif. L'expérience sur l'utilisation du crizotinib chez les patients pédiatriques dans les différents sous-groupes (âge, sexe et ethnie) est limitée et ne permet pas de tirer des conclusions définitives. Les profils de sécurité étaient cohérents dans les sous-groupes d'âge, de sexe et d'ethnie, bien qu'il y ait eu de légères différences dans la fréquence des effets indésirables au sein de chaque sous-groupe. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 80 %) signalés dans tous les sous-groupes (âge, sexe et ethnie) étaient des transaminases élevées, des vomissements, une neutropénie, des nausées, une diarrhée et une leucopénie. L'effet indésirable grave le plus fréquent était la neutropénie (90 %).

La durée médiane du traitement par crizotinib pour les patients pédiatriques atteints de tout type de tumeurs était de 2,8 mois. Un arrêt définitif du traitement en raison d'un événement indésirable est survenu chez 11 (10 %) patients. Des interruptions de traitement et des réductions de dose sont survenues chez 47 (43 %) et 15 (14 %), respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents (> 60 %) étaient : élévations des transaminases, vomissements, neutropénies, nausées, diarrhées et leucopénies. L'effet indésirable de Grade 3 ou 4 le plus fréquent (≥ 40 %) était des neutropénies.

La durée médiane du traitement des patients pédiatriques atteints de LAGC ALK-positif était de 5,1 mois. L'arrêt définitif du traitement en raison d'un événement indésirable est survenu chez 1 patient (4 %). Onze des 25 patients (44 %) atteints de LAGC ALK-positif ont interrompu définitivement le traitement par crizotinib en raison d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Des interruptions et des réductions de dose sont survenues chez 17 (68 %) et 4 (16 %) patients, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 80 %) étaient : diarrhées, vomissements, élévations des transaminases, neutropénies, leucopénies et nausées. Les effets indésirables de Grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 40 %) étaient : neutropénies, leucopénies et lymphopénies.

La durée médiane du traitement pour les patients pédiatriques atteints de TMI ALK-positif était de 21,8 mois. L'arrêt définitif du traitement en raison d'un événement indésirable est survenu chez 4 (25 %) patients. Des interruptions et des réductions de dose sont survenues chez 12 (75 %) et 4 (25 %) patients, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 80 %) étaient : neutropénies, nausées et vomissements. L'effet indésirable de Grade 3 ou 4 le plus fréquent (≥ 40 %) était des neutropénies.

Le profil de sécurité du crizotinib chez les patients pédiatriques atteints de LAGC systémique ALK-positif en rechute ou réfractaire ou de TMI ALK-positif non résécable, en rechute ou réfractaire était généralement conforme à celui précédemment établi chez les adultes atteints de CBNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif avec quelques variations de fréquences. Des effets indésirables de Grade 3 ou 4 de neutropénie, de leucopénie et de diarrhée ont été signalés avec une fréquence plus élevée (différence ≥ 10 %) chez les patients pédiatriques atteints de LAGC ALK-positif ou d'IMT ALK-positif que chez les patients adultes atteints de CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif. L'âge, les comorbidités et les conditions sous-jacentes sont différents dans ces 2 populations, ce qui pourrait expliquer les différences de fréquences.

Les effets indésirables des patients pédiatriques atteints de tout type de tumeurs listés dans le tableau 7 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent (1/10), fréquent (1/100 à <1/10), peu fréquent (1/1 000 à <1/100), rare (1/10 000 à <1/1 000), très rare (<1/10 000), non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 7. Effets indésirables rapportés chez les patients pédiatriques atteints de tout type de tumeurs (N=110)

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Troubles du système sanguin et lymphatique	Neutropénie ^a (71 %) Leucopénie ^b (63 %) Anémie ^c (52 %) Thrombocytopénie ^d (21 %)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypophosphatémie (30 %) Diminution de l'appétit (39 %)	
Troubles du système nerveux	Neuropathie ^e (26 %) Dysgueusie (10 %)	
Troubles oculaires	Trouble visuel ^f (44 %)	
Troubles cardiaques	Bradycardie ^g (14 %) Étourdissements (16 %)	Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (4 %)
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements (77 %) Diarrhées (69 %)	Œsophagites ^h (4 %)

	Nausées (71 %) Constipation (31 %) Dyspepsie (10 %) Douleurs abdominales ^h (43 %)	
Troubles hépatobiliaires	Elévation des transaminases ⁱ (87%) Elévation de la phosphatase alcaline sanguine (19 %)	
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée (3 %)
Troubles rénaux et urinaires	Augmentation de la créatinine sanguine (45 %)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes ^j (20 %) Fatigue (46 %)	

Date de clôture des données : 03 Sep 2019 ; MedDRA version 22.1 utilisée.

Les termes d'événements qui représentent le même concept ou état médical ont été regroupés et signalés comme un seul effet indésirable du médicament dans le tableau 8. Les termes effectivement déclarés dans l'étude jusqu'à la date de coupure des données et contribuant à l'effet indésirable médicamenteux pertinent sont indiqués entre parenthèses, comme indiqué ci-dessous.

- a. Neutropénie (neutropénie fébrile, neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles)
- b. Leucopénie (leucopénie, diminution du nombre de globules blancs)
- c. Anémie (Anémie, anémie macrocytaire, anémie mégalo-blastique, hémoglobine, diminution de l'hémoglobine, anémie hyperchrome, anémie hypochrome, anémie hypoplasique, anémie microcytaire, anémie normocytaire normochrome)
- d. Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes, thrombocytopénie)
- e. Neuropathie (sensation de brûlure, trouble de la marche, faiblesse musculaire, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensorielle périphérique).
- f. Trouble de la vision (Photophobie, Photopsie, Vision floue, Acuité visuelle réduite, Déficience visuelle, Flotteurs vitreux)
- g. Bradycardie (Bradycardie, Bradycardie sinusale).
- h. Douleurs abdominales (Gêne abdominale, Douleur abdominale, Douleur abdominale inférieure, Douleur abdominale supérieure, Sensibilité abdominale)
- i. Transaminases élevées (Alanine aminotransférase augmentée, Aspartate aminotransférase augmentée, Gamma glutamyltransférase augmentée)
- j. Oedème (Oedème du visage, Oedème localisé, Oedème périphérique, Oedème périorbitaire)

Bien que tous les effets indésirables identifiés dans la population adulte n'aient pas été observés dans les essais cliniques chez les patients pédiatriques, les mêmes effets indésirables pour les patients adultes doivent être considérés pour les patients pédiatriques. Les mêmes mises en garde et précautions pour les patients adultes doivent également être prises en compte pour les patients pédiatriques.

Résumé du profil de tolérance chez les patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à XALKORI de 1 669 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK-positif avancé ayant participé à 2 études de phase 3 randomisées (Études 1007 et 1014) et à 2 études à bras unique (Études 1001 et 1005) et de 53 patients atteints de CPNPC ROS1-positif avancé ayant participé à l'étude à bras unique (Étude 1001) pour un total de 1 722 patients (voir rubrique 5.1). Ces patients ont reçu une dose orale initiale de 250 mg deux fois par jour en continu. Dans l'étude 1014, la durée médiane du traitement était de 47 semaines chez les patients du bras crizotinib (N = 171) ; elle était de 23 semaines chez les patients qui sont passés du bras chimiothérapie au bras crizotinib (N = 109). Dans l'étude 1007, la durée médiane du traitement était de 48 semaines chez les patients du bras crizotinib (N = 172). Dans les

études 1001 (N = 154) et 1005 (N = 1063), chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif, la durée médiane du traitement était de 57 et 45 semaines respectivement. Dans l'étude 1001 (N = 53), chez les patients atteints de CPNPC ROS1-positif, la durée médiane du traitement était de 101 semaines.

Les effets indésirables les plus graves observés chez 1 722 patients présentant un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé étaient : hépatotoxicité, PID, neutropénie et allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 25\%$) chez les patients présentant un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif étaient : troubles de la vision, nausées, diarrhée, vomissements, œdème, constipation, augmentation des transaminases, fatigue, diminution de l'appétit, étourdissement et neuropathie.

Les effets indésirables le plus fréquemment ($\geq 3\%$, quelle qu'en soit la cause) associés à une interruption du traitement étaient : neutropénie (11 %), augmentation des transaminases (7 %), vomissements (5 %) et nausées (4 %). Les effets indésirables le plus fréquemment ($\geq 3\%$, quelle qu'en soit la cause) associés à une diminution de la posologie étaient : augmentation des transaminases (4 %) et neutropénie (3 %). Des événements indésirables (toutes causes confondues) ont été responsables d'un arrêt définitif du traitement chez 302 patients (18 %), les plus fréquents ($\geq 1\%$) étant pneumopathie interstitielle (1 %) et augmentation des transaminases (1 %).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 8 présente les effets indésirables observés chez 1 722 patients atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé ayant reçu du crizotinib lors de 2 études de phase 3 randomisées (1007 et 1014) et de 2 études cliniques à bras unique (1001 et 1005) (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 3 par classe de système d'organes et par catégorie de fréquence définie selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ jusqu'à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ jusqu'à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 8. Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (N = 1 722)

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^a (22 %) Anémie ^b (15 %) Leucopénie ^c (15 %)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit (30 %)	Hypophosphatémie (6 %)	
Affections du système nerveux	Neuropathie ^d (25 %) Dysgueusie (21 %)		
Affections oculaires	Trouble de la vision ^e (63 %)		
Affections cardiaques	Étourdissement ^f (26 %) Bradycardie ^g (13 %)	Insuffisance cardiaque ^h (1 %) Allongement de l'intervalle QT (ECG) (4 %) Syncope (3 %)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pneumopathie interstitielle ⁱ (3 %)	
Affections gastro-intestinales	Vomissements (51 %) Diarrhée (54 %) Nausées (57 %)	Œsophagite ^k (2 %) Dyspepsie (8 %)	Perforation gastro-intestinale ^l ($< 1\%$)

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Constipation (43 %) Douleur abdominale ^j (21 %)		
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases ^m (32 %)	Augmentation de la phosphatase alcaline sérique (7 %)	Insuffisance hépatique (< 1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash (13 %)		Photosensibilité (< 1 %)
Affection du rein et des voies urinaires		Kyste rénal ⁿ (3 %) Augmentation de la créatininémie ^o (8 %)	Insuffisance rénale aiguë (< 1 %) Insuffisance rénale (< 1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème ^p (47 %) Fatigue (30 %)		
Investigations		Diminution de la testostéronémie ^q (2 %)	phosphokinase sanguine augmentée (< 1 %)*

Les termes pour les événements qui représentent le même concept médical ou la même condition médicale ont été regroupés et rapportés comme un effet indésirable unique dans le Tableau 3. Les termes réellement rapportés au cours de l'étude jusqu'à la date d'analyse et contribuant à l'effet indésirable correspondant sont indiqués entre parenthèses ci-dessous.

* La créatine phosphokinase n'était pas un test de laboratoire standard dans les essais cliniques portant sur le crizotinib.

a. Neutropénie (neutropénie fébrile, neutropénie, diminution des neutrophiles)

b. Anémie (anémie, hémoglobine diminuée, anémie hypochrome)

c. Leucopénie (leucopénie, globules blancs diminués)

d. Neuropathie (sensation de brûlure, dysesthésie, fourmillements, troubles de la démarche, hyperesthésie, hypo-esthésie, hypotonie, dysfonction motrice, atrophie musculaire, faiblesse musculaire, névralgie, névrite, neuropathie périphérique, neurotoxicité, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensori-moteur périphérique, neuropathie périphérique sensitive, paralysie du nerf sciatique, polyneuropathie, trouble sensoriel, sensation de brûlure cutanée)

e. Trouble de la vision (diplopie, halo, photophobie, photopsie, vision floue, baisse de l'acuité visuelle, brillance visuelle, détérioration de la vision, persistance visuelle, corps flottants du vitré)

f. Étourdissement (trouble de l'équilibre, étourdissement, sensation vertigineuse posturale, présyncope)

g. Bradycardie (bradycardie, fréquence cardiaque diminuée, bradycardie sinusale)

h. Insuffisance cardiaque (insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, diminution de la fraction d'éjection, insuffisance ventriculaire gauche, œdème pulmonaire). Sur l'ensemble des études cliniques (n=1 722), une insuffisance cardiaque tous grades confondus est survenue chez 19 (1,1 %) patients traités par le crizotinib, de grade 3 ou 4 chez 8 (0,5 %) patients et 3 (0,2 %) patients ont eu une évolution fatale.

i. Pneumopathie interstitielle (syndrome de détresse respiratoire aiguë, alvéolite, pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie)

j. Douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale, douleur affectant la partie inférieure de l'abdomen, douleur affectant la partie supérieure de l'abdomen, sensibilité abdominale)

k. Œsophagite (œsophagite, ulcère de l'œsophage)

l. Perforation gastro-intestinale (perforation gastro-intestinale, perforation intestinale, perforation du gros

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
intestin) m. Augmentation des transaminases (augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale, test de la fonction hépatique anormal, augmentation des transaminases) n. Kyste rénal (abcès rénal, kyste rénal, hémorragie d'un kyste rénal, infection d'un kyste rénal) o. Augmentation de la créatininémie (augmentation de la créatininémie, diminution de la clairance de la créatinine rénale) p. Œdème (œdème de la face, œdème généralisé, gonflement local, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème péri-orbitaire) q. Diminution de la testostéronémie (diminution de la testostéronémie, hypogonadisme, hypogonadisme secondaire)			

Description des effets indésirables sélectionnés

Hépatotoxicité

L'apparition d'une hépatotoxicité doit être surveillée, et les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations présentées aux rubriques 4.2 et 4.4.

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques sur 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs traités par crizotinib, 70 % et 75 % des patients ont respectivement présenté des augmentations d'ASAT et d'ALAT, avec des augmentations de Grade 3 ou 4 chez respectivement 7 % et 6 % des patients.

Patients adultes atteints d'un CPNPC

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportés chez 0,1 % des 1 722 patients adultes atteints de CPNPC traités par crizotinib lors des études cliniques. Des augmentations concomitantes des taux d'ALAT et/ou d'ASAT $\geq 3 \times$ LSN et de bilirubine totale $\geq 2 \times$ LSN sans augmentation significative de la phosphatase alcaline ($\leq 2 \times$ LSN) ont été observées chez moins de 1% des patients traités par crizotinib.

Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT ont été observées chez 187 patients adultes (11 %) et 95 patients (6 %), respectivement. Pour 17 patients (1 %), une augmentation du taux de transaminases a nécessité un arrêt définitif du traitement, ce qui suggère que les adaptations de la posologie telles que définies au tableau 6 (voir rubrique 4.2) permettent de gérer ces événements. Dans l'étude 1014 de phase 3 randomisée, des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT ont été observées chez 15 % et 8 % des patients traités par crizotinib, contre 2 % et 1 % des patients traités par chimiothérapie, respectivement. Dans l'étude 1007 de phase 3 randomisée, des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT ont été observées chez 18 % et 9 % des patients traités par crizotinib et chez 5 % et <1% des patients traités par chimiothérapie, respectivement.

Les augmentations des transaminases sont généralement apparues au cours des 2 premiers mois de traitement. Au cours des études conduites chez des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif et traités par crizotinib, le délai médian de survenue d'une élévation du taux des transaminases de grade 1 ou 2 était de 23 jours, et de 43 jours pour les élévations de grade 3 ou 4.

Ces augmentations du taux des transaminases de Grade 3 et 4 étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Lors d'études portant sur le crizotinib chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif (N = 1 722), les augmentations du taux des transaminases ont conduit à des réductions de posologie chez 76 patients (4 %) et à un arrêt définitif du traitement chez 17 patients (1 %).

Effets gastro-intestinaux

Le traitement symptomatique doit inclure l'administration de médicaments antiémétiques. Pour les soins de support supplémentaires pour les patients pédiatriques, voir rubrique 4.4.

Patients pédiatriques

Dans les essais cliniques, les vomissements (77 %), la diarrhée (69 %), les nausées (71 %), les douleurs abdominales (43 %) et la constipation (31 %) étaient les événements gastro-intestinaux toutes causes confondues les plus fréquemment rapportés chez les 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs traités avec le crizotinib. Pour les patients atteints d'un LAGC ALK positif ou de TMI ALK positif traités par crizotinib, les vomissements (95 %), la diarrhée (85 %), les nausées (83 %), les douleurs abdominales (54 %) et la constipation (34 %) étaient les plus fréquents des événements gastro-intestinaux toutes causes rapportés (voir rubrique 4.4). Le crizotinib peut provoquer des toxicités gastro-intestinales sévères chez les patients pédiatriques atteints de LAGC ou de TMI (voir rubrique 4.4).

Patients adultes atteints d'un CPNPC

Les événements gastro-intestinaux de toutes causes les plus fréquemment rapportés chez les patients adultes atteints de CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif étaient des nausées (57 %), des diarrhées (54 %), des vomissements (51 %) et de la constipation (43 %). La majorité de ces événements était d'intensité légère à modérée. Le délai médian de survenue des nausées et des vomissements était de 3 jours et leur fréquence diminuait après 3 semaines de traitement. Le délai médian d'apparition des diarrhées et des constipations était de 13 et 17 jours respectivement. Le traitement symptomatique des diarrhées et constipations doit inclure l'administration de traitements de référence antidiarrhéiques et laxatifs, respectivement.

Dans les études cliniques chez les patients adultes atteints d'un CPNPC traités par crizotinib, des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés. Après la mise sur le marché, des cas fatals de perforation gastro-intestinale ont été rapportés lors de l'utilisation du crizotinib (voir rubrique 4.4).

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT peut provoquer des arythmies et constitue un facteur de risque de mort subite. Un allongement de l'intervalle QT peut se manifester cliniquement par une bradycardie, des étourdissements et une syncope. Des perturbations électrolytiques, une déshydratation et une bradycardie peuvent augmenter davantage le risque d'allongement de l'intervalle QTc, et de ce fait, une surveillance périodique de l'ECG et des taux des électrolytes est recommandée chez les patients présentant une toxicité gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques avec le crizotinib chez les 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs, un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme a été rapporté chez 2,7 % des patients.

Patients adultes atteints d'un CPNPC

Au cours des études conduites chez des patients adultes atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé, une valeur de l'intervalle QTcF (QT corrigé par la méthode de Fridericia) ≥ 500 msec a été observée chez 34 patients (2,1 %) sur les 1 619 ayant fait l'objet d'une évaluation par ECG lors d'au moins une visite de suivi, et une augmentation maximum de l'intervalle QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale a été observée chez 79 patients (5,0 %) sur les 1 585 ayant fait l'objet d'une évaluation par ECG à l'inclusion et lors d'au moins une visite de suivi. Des allongements de l'intervalle QT de grade 3 ou 4 quelle qu'en soit la cause ont été observés sur l'électrocardiogramme chez 27 patients (1,6 %) parmi les 1 722 traités au cours des essais cliniques (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.2).

Dans une sous-étude à bras unique portant sur les ECG chez des patients adultes (voir rubrique 5.2), dans laquelle des mesures ECG étaient réalisées manuellement en aveugle, on a observé une augmentation de l'intervalle QTcF ≥ 30 à < 60 msec par rapport à la valeur initiale chez 11 patients (21 %) et une augmentation de l'intervalle QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale chez un patient (2 %). Aucun patient ne présentait un intervalle maximum QTcF ≥ 480 msec. L'analyse de tendance centralisée a indiqué que la variation moyenne la plus importante de l'intervalle QTcF par rapport à l'entrée dans l'étude était de 12,3 msec (IC 95 % 5,1 – 19,5 msec, moyenne des moindres carrés [MC] de l'analyse de la variance [ANOVA]) et se produisait 6 heures après la dose le Jour 1 du Cycle 2. Toutes les limites supérieures de l'IC à 90 % pour la variation moyenne des MC de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale étaient < 20 msec à tous les temps de mesure du Jour 1 du Cycle 2.

Bradycardie

L'utilisation de médicaments concomitants entraînant une bradycardie doit être évaluée avec attention. Les patients développant une bradycardie symptomatique doivent être pris en charge

conformément aux recommandations présentées dans les rubriques Ajustement de la posologie et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques avec le crizotinib chez 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs, des bradycardies toute cause confondue ont été rapportées chez 14 % des patients, incluant des bradycardies de Grade 3 chez 1 % des patients.

Patients adultes atteints d'un CPNPC

Des bradycardies, toutes causes confondues, ont été rapportées chez 219 patients (13 %) parmi les 1 722 traités par crizotinib au cours des études conduites chez des patients atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif. La majorité des événements était d'intensité légère. Au total, 259 patients (16 %), parmi les 1 666 patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation des signes vitaux lors d'une des visites de suivi, avaient un pouls < 50 bpm.

Pneumopathie interstitielle

Les patients présentant des symptômes pulmonaires évocateurs de PID doivent faire l'objet d'une surveillance. D'autres causes potentielles de PID doivent être éliminées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques avec le crizotinib chez des patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs, des PID ont été rapportées chez 1 patient (1 %), il s'agissait d'une pneumonie de Grade 1.

Patients adultes atteints d'un CPNPC

Des PID sévères, menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale, peuvent survenir chez les patients traités par crizotinib.

Au cours des études conduites chez des patients adultes atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif (N = 1 722), 50 patients (3 %) recevant le crizotinib ont présenté une PID toutes causes confondues, tous grades confondus, parmi lesquels 18 patients (1 %) ont présenté une PID de grade 3 ou 4, et 8 patients (< 1 %) sont décédés. Après évaluation par un Comité de Revue Indépendant (CRI) des patients présentant un CPNPC ALK-positif (N = 1 669), 20 patients (1,2 %) ont présenté une PID, et 10 d'entre eux (< 1 %) sont décédés. Ces cas sont généralement survenus dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement.

Effets visuels

Une évaluation ophtalmologique est recommandée si le trouble de la vision persiste ou s'aggrave (voir rubrique 4.2 et 4.4). De plus, pour les patients pédiatriques, un examen ophtalmologique initial doit être obtenu avant de commencer le traitement par crizotinib. Un examen ophtalmologique de suivi comprenant un examen de la rétine est recommandé dans le mois suivant le début du traitement par crizotinib, puis tous les 3 mois, et dès l'apparition de tout nouveau symptôme visuel. Une évaluation mensuelle des symptômes visuels est recommandée pendant le traitement (voir rubrique 4.2 et 4.4).

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques avec le crizotinib chez les 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs, des troubles de la vision ont été rapportés chez 48 patients (44 %). Les symptômes visuels les plus courants étaient une vision floue (20 %) et une déficience visuelle (11 %).

Dans les études cliniques avec le crizotinib, conduites chez 41 patients atteints de LAGC ALK positif ou de TMI ALK positif, des troubles de la vision ont été signalés chez 25 (61 %) patients. Parmi ces patients pédiatriques qui ont présenté des troubles visuels, un patient atteint de TMI a présenté une atteinte du nerf optique associée à une myopie de Grade 3, qui était déjà existante à un Grade 1 à l'initiation du traitement par crizotinib. Les symptômes visuels les plus courants étaient une vision floue (24 %), une déficience visuelle (20 %), une photopsie (17 %) et des corps flottants vitrés (15 %). Tous étaient de Grade 1 ou 2.

Patients adultes atteints d'un CPNPC

Au cours des études cliniques portant sur le crizotinib conduites chez des patients adultes atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé (N = 1 722), une altération du champ visuel de Grade 4 avec perte de la vision a été rapportée chez 4 patients (0,2 %). Une atrophie optique et une atteinte du nerf optique ont été rapportées comme des causes possibles d'une perte de la vision (voir rubrique 4.4).

Des troubles de la vision, toutes causes et tous grades confondus, le plus fréquemment une détérioration de la vision, une photopsie, une vision floue et des corps flottants du vitré, ont été observés chez 1 084 patients (63 %) parmi les 1 722 traités par crizotinib. Chez les 1 084 patients ayant rencontré des troubles de la vision, les événements étaient d'intensité légère pour 95 % d'entre eux. La survenue d'un trouble de la vision a nécessité une interruption temporaire du traitement pour 7 patients (0,4 %) et une réduction de la posologie pour 2 (0,1 %). Aucun arrêt définitif du traitement n'a été associé à un trouble de la vision chez les 1 722 patients adultes traités par crizotinib.

D'après les réponses obtenues au questionnaire d'évaluation des symptômes visuels (Visual Symptom Assessment Questionnaire, VSAQ-ALK), l'incidence des troubles visuels était plus élevée chez les patients adultes traités par crizotinib que chez les patients traités par chimiothérapie dans les études 1007 et 1014. Les troubles de la vision sont généralement apparus dans la première semaine du traitement. La majorité des patients du bras crizotinib des études de phase 3 randomisée 1007 et 1014 (> 50 %) ont indiqué dans le questionnaire VSAQ-ALK avoir ressenti des troubles visuels à une fréquence de 4 à 7 jours chaque semaine, d'une durée maximum de 1 minute et ayant eu un impact léger voire nul (scores de 0 à 3 sur une échelle de 10) sur leurs activités quotidiennes.

Une sous-étude ophtalmologique incluant des évaluations ophtalmologiques spécifiques à des moments précis a été menée sur 54 patients adultes atteints d'un CPNPC qui ont reçu 250 mg de crizotinib 2 fois par jour. Trente-huit patients sur 54 (70,4 %) ont présenté un événement indésirable, toutes causes confondues, apparu sous traitement, répertorié dans la classe de systèmes d'organes Affections oculaires ; parmi eux, 30 patients ont subi un examen ophtalmologique. Sur ces 30 patients, une anomalie ophtalmologique de tout type a été signalée chez 14 patients (36,8 %) et aucune observation ophtalmologique n'a été constatée chez 16 patients (42,1 %). Les observations les plus fréquentes ont été constatées lors d'une biomicroscopie par lampe à fente (21,1 %), d'un examen du fond de l'œil (15,8 %) et d'un examen d'acuité visuelle (13,2 %). Des anomalies ophtalmologiques pré-existantes ainsi que des pathologies concomitantes qui pourraient avoir contribué aux observations oculaires ont été constatées chez de nombreux patients ; et aucun lien de causalité au crizotinib n'a donc pu être déterminé. Il n'y a eu aucune observation reliée à la numération des cellules aqueuses et l'évaluation de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure. Aucun trouble de la vision associé au crizotinib n'a semblé être lié aux modifications de la meilleure acuité visuelle corrigée, du corps vitré, de la rétine ou du nerf optique.

Le traitement par crizotinib doit être arrêté chez les patients adultes en cas d'apparition d'une perte de la vision de Grade 4 et un examen ophtalmologique doit être réalisé.

Effets sur le système nerveux

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques avec le crizotinib chez les 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs, des neuropathies et des dysgueusies ont été rapportées chez respectivement 26 % et 9 % des patients.

Patients adultes atteints d'un CPNPC

Des neuropathies, toutes causes confondues, telles que décrites dans le tableau 3, sont survenues chez 435 patients (25 %) parmi les 1 722 patients adultes atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif traités par crizotinib. Des dysgueusies, essentiellement de grade 1, ont également été très fréquemment rapportées dans ces études.

Kystes rénaux

Une surveillance périodique avec examen radiologique et analyse d'urine doit être envisagée en cas d'apparition de kystes rénaux.

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques avec le crizotinib chez les 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs, des kystes rénaux ont été rapportés.

Patients adultes atteints d'un CPNPC

Des kystes rénaux complexes, toutes causes confondues, ont été observés chez 52 patients (3 %) parmi les 1 722 patients adultes atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif traités par crizotinib. Un envahissement local au-delà du rein a été observé chez certains patients.

Neutropénie et leucopénie

Une numération de la formule sanguine, incluant une numération différentielle des globules blancs, doit être réalisée si cliniquement indiquée, en répétant les tests plus fréquemment en cas d'anomalies

de grade 3 ou 4, ou si de la fièvre ou une infection surviennent. Pour les patients qui développent des anomalies biologiques hématologiques, voir rubrique 4.2.

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques avec le crizotinib chez les 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs, des neutropénies ont été rapportées chez 71 % des patients, incluant des neutropénies de Grade 3 ou 4 observés chez 58 patients (53 %). Une neutropénie fébrile a été rapportée par 4 patients (2,4%). Une leucopénie a été rapportée chez 63 % des patients, dont une leucopénie de Grade 3 ou 4 observée chez 18 patients (16 %).

Patients adultes atteints d'un CPNPC

Au cours des études conduites chez des patients adultes atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé (N = 1 722), des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été observées chez 212 patients (12 %) traités par crizotinib. Le délai médian de survenue des neutropénies, tous grades confondus, était de 89 jours. Les neutropénies ont conduit à une réduction de posologie ou à un arrêt définitif du traitement chez 3 % et < 1% des patients, respectivement. Moins de 0,5 % des patients ont développé une neutropénie fébrile lors des études cliniques menées avec le crizotinib.

Au cours des études conduites chez des patients adultes atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé (N = 1 722), des leucopénies de grade 3 ou 4 ont été observées chez 48 patients (3%) traités par crizotinib. Le délai médian de survenue des leucopénies, tous grades confondus, était de 85 jours.

Les leucopénies ont conduit à une réduction de dose chez < 0,5% des patients, et aucun patient n'a nécessité d'arrêt définitif du traitement par crizotinib en raison d'une leucopénie.

Dans des études cliniques portant sur le crizotinib chez des patients adultes atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé, des diminutions du taux de leucocytes et de neutrophiles de grade 3 ou 4 ont été observées à une fréquence de 4 % et de 13 % respectivement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Le traitement du surdosage par ce médicament consiste en des mesures générales de traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote au surdosage par XALKORI.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéines kinases, code ATC : L01ED01.

Mécanisme d'action

Le crizotinib est une petite molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses variants oncogéniques (c'est-à-dire variants de fusion ALK et certaines mutations d'ALK). Le crizotinib est également un inhibiteur du RTK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met), du ROS1 (c-ros) et du récepteur d'origine nantais (RON) RTK. Le crizotinib a montré une inhibition concentration-dépendante de l'activité kinase de l'ALK, du ROS1 et du c-Met dans des essais biochimiques, et a inhibé la phosphorylation et les phénotypes dépendants des kinases dans des modèles cellulaires. Le crizotinib a démontré une inhibition puissante et sélective de la croissance et a induit l'apoptose dans des lignées de cellules tumorales présentant des variants de fusion ALK (dont le type 4 de protéine associée au microtubule d'échinoderme [EML4]-ALK et la nucléophosmine [NPM]-ALK), des variants de fusion ROS1 ou présentant une amplification des locus géniques ALK ou Met. Le crizotinib a montré une efficacité antitumorale, notamment une activité antitumorale cytoréductrice marquée, chez des souris porteuses de xénogreffes tumorales exprimant des variants de fusion ALK. L'efficacité antitumorale du crizotinib a été dépendante de la dose et a montré une corrélation avec l'inhibition pharmacodynamique de la phosphorylation des protéines de fusion ALK (EML4-ALK et NPM-ALK) dans des tumeurs *in vivo*. Crizotinib a également démontré une activité antitumorale marquée lors d'études de xénogreffes de souris au cours desquelles des tumeurs ont été

générées à l'aide d'un panel de lignées cellulaires NIH-3T3 traitées pour exprimer les fusions ROS1 clés identifiées dans les tumeurs humaines. L'efficacité antitumorale du crizotinib était dépendante de la dose et il a été démontré une corrélation avec l'inhibition de la phosphorylation de ROS1 *in vivo*. Des études *in vitro* sur 2 lignées cellulaires dérivées de l'ALCL (SU DHL 1 et Karpas 299, toutes deux contenant NPM ALK) ont montré que le crizotinib était capable d'induire l'apoptose, et dans les cellules Karpas 299, le crizotinib a inhibé la prolifération et la signalisation médiée par ALK à des doses cliniquement réalisables. Les données *in vivo* obtenues dans un modèle Karpas 299 ont montré une régression complète de la tumeur à une dose de 100 mg/kg une fois par jour.

Études cliniques

Les données cliniques relatives au cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastique lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé et au cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de XALKORI dans le cadre de son AMM – voir [RCP XALKORI](#).

Population pédiatrique

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

Lymphome anaplasique à grandes cellules chez les patients pédiatriques et les jeunes adultes

Les données disponibles sur l'activité antitumorale et la sécurité du crizotinib dans le traitement des patients pédiatriques et adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC), ALK-positif, en rechute ou réfractaire, proviennent de deux études : les études ADVL0912 et A8081013.

Etude ADVL0912

L'étude ADVL0912, menée par le groupe Children's Oncology Group (COG), est une étude avec le crizotinib de phase 1/2 conduite chez des enfants et de jeunes adultes atteints de tumeurs solides ou de lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC), en rechute ou réfractaire.

Un total de 26 patients (22 patients étaient âgés de moins de 18 ans au moment du recrutement, tandis que 4 patients étaient âgés de 18 à 21 ans au moment du recrutement) présentant un LAGC en rechute ou réfractaire ALK-positif ont été inclus dans les phases 1 et 2 de l'étude. Sur les 26 patients pédiatriques présentant un LAGC en rechute ou réfractaire qui ont été regroupés des phase 1 et phase 2, 6 patients (23 %) ont été traités à la dose 165 mg/m² deux fois par jour et 20 patients (77 %) ont été traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour. Pour l'analyse de l'activité antitumorale, les patients ont été regroupés par niveau de dose. Tous les patients atteints de LAGC avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur.

Le taux de réponse objective des patients présentant un LAGC dans le groupe 280 mg/m² deux fois par jour (RP2D) était de 90,0 % (IC à 95 % : 69,9 ; 97,2). Le taux de réponse objective des patients présentant un LAGC dans le groupe 165 mg/m² deux fois par jour était de 83,3 % (IC à 95 % : 43,6 ; 97,0). Des réponses complètes ont été observées chez 83,3 % (5/6) des patients traités à 165 mg/m² deux fois par jour et chez 80,0 % (16/20) des patients traités à 280 mg/m² deux fois par jour. Des réponses partielles ont été observées chez 10,0 % (2/20) des patients traités à 280 mg/m² deux fois par jour (Tableau 9). Les délais médians avant la première réponse étaient de 0,9 mois (IC à 95 % : 0,8 ; 2,1 mois) pour les deux niveaux de doses, correspondant à la date approximative de la première imagerie (scan) tumorale (Tableau 9).

Tableau 9. Données d'efficacité de l'étude ADVL0912 chez les patients pédiatriques présentant un LAGC, âgés de 21 ans ou moins, dans chaque groupe de dose

Résultat	Valeur	Groupe de dose	
		165 mg/m ² BID (n=6)	280 mg/m ² BID (n=20)
		n (%)	n (%)
Meilleure réponse	Réponse complète	5 (83,3)	16 (80,0)
	Réponse partielle	0 (0)	2 (10,0)
	Maladie stable	1 (16,7)	2 (10,0)
	Progression	0 (0)	0 (0)

Tableau 9. Données d'efficacité de l'étude ADVL0912 chez les patients pédiatriques présentant un LAGC, âgés de 21 ans ou moins, dans chaque groupe de dose

		Groupe de dose	
Résultat	Valeur	165 mg/m ² BID (n=6)	280 mg/m ² BID (n=20)
Taux de réponse objective	Réponse complète + réponse partielle	5 (83,3)	18 (90,0)
		Médiane	Médiane
Durée de traitement	Mois	33,0 (min 3,8 ; max 82,3)	4,88 (min 1,8 ; max 39,9)
Délai jusqu'à la première réponse	Mois	0,9 (IC 95% : 0,8 ; 2,1)	0,9 (IC 95% : 0,8 ; 2,1)

BID=deux fois par jour ; IC=intervalle de confiance ; n=nombre

Remarque : une revue radiologique centralisée a été réalisée pour confirmer la réponse.

La durée médiane de réponse chez les 23 patients ayant présenté une réponse objective tumorale était de 3,9 mois (0,0 – 18,6 mois). A la dose de 280 mg/m² deux fois par jour (18 patients répondeurs), la durée médiane de réponse était de 3,0 mois (0,0 ; 18,6 mois). A la dose de 165 mg/m² deux fois par jour, la durée médiane de réponse était de 6,9 mois (2,5 ; 10,2 mois). La durée médiane de traitement par crizotinib était de 33 mois et de 4,88 mois pour les patients traités à 165 mg/m² deux fois par jour et à 280 mg/m² deux fois par jour, respectivement (Tableau 9).

Etude A8081013

L'étude A8081013 est un essai exploratoire en cours, ouvert, multicentrique, à un seul bras, mené chez des patients atteints de tumeurs malignes avancées, autres que le cancer du poumon non à petites cellules, et qui présentent une altération ALK. Les principaux objectifs de l'étude sont d'évaluer la sécurité et l'activité antitumorale du crizotinib en monothérapie. Quarante-quatre (44) patients âgés de 15 ans ou plus ont été inclus dans l'essai.

Au total, 17 patients présentant un LAGC ALK-positif ont été inclus. Parmi ces patients, 3 étaient âgés de moins de 18 ans, 1 patient avait entre 18 et moins de 21 ans, et 13 patients étaient âgés de 21 ans ou plus. Tous avaient reçu au moins un traitement antérieur.

A la date d'extraction des données, le taux de réponse objective était de 56,3% (IC 95% : 33,2% ; 76,9%) dont 8 patients en réponse complète (50,0%) et 1 patient en réponse partielle (6,3%). Une maladie stable était observée chez 12,5% des patients (Tableau 10).

Tableau 10. Meilleure réponse globale d'après l'évaluation de l'investigateur chez les patients répondeurs atteints d'un LAGC ALK+ de l'étude A8081013 - Population Réponse évaluable (patients pédiatriques et adultes)

Résultat	Valeur	LAGC (n=16)
		n (%)
Meilleure réponse objective	Réponse complète	8 (50,0)
	Réponse partielle	1 (6,3)
	Maladie stable	2 (12,5)
	Progression de la maladie	3 (18,8)
	Non évaluable	2 (12,5)
Taux de réponse objective	Réponse complète + réponse partielle	5 (83,3)

Parmi les 9 patients répondeurs, 1 patient en réponse complète est décédé ultérieurement, avec une durée de réponse de 5,7 semaines soit 1,31 mois.

La durée médiane de réponse (statistiques descriptives) était de 222,7 semaines soit 51,22 mois (6,3 à 368,9 semaines, soit 1,45 à 84,84 mois) pour les 8 autres patients répondeurs en réponse complète ou partielle.

La durée médiane de réponse n'était pas atteinte pour les 9 répondeurs d'après l'estimation de Kaplan-Meier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique à jeun, le temps médian d'absorption du crizotinib pour atteindre le pic de concentration est de 4 à 6 heures. Avec une administration deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint sous 15 jours. La biodisponibilité absolue du crizotinib est de 43 % après l'administration d'une dose unique orale de 250 mg.

La consommation d'un repas riche en graisses a réduit l'AUC_{inf} et la C_{max} du crizotinib d'environ 14 % chez des volontaires sains ayant reçu une dose unique de 250 mg. Le crizotinib peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume de distribution moyen géométrique (V_{ss}) du crizotinib était de 1772 L après administration intraveineuse d'une dose de 50 mg, ce qui indique une large distribution tissulaire à partir du plasma.

La liaison du crizotinib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 91 % et est indépendante de la concentration de médicament. Des études *in vitro* semblent indiquer que le crizotinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

Biotransformation

Des études *in vitro* ont montré que les CYP3A4/5 étaient les enzymes principalement impliquées dans la clairance métabolique du crizotinib. Chez l'homme, les principales voies métaboliques sont l'oxydation de l'anneau de pipéridine en crizotinib lactame et son O-désalkylation, suivies de la conjugaison de phase 2 des métabolites désalkylés.

Des études *in vitro* menées sur des microsomes hépatiques humains ont montré que le crizotinib est un inhibiteur des CYP2B6 et CYP3A dépendant du temps (voir rubrique 4.5). Des études *in vitro* indiquent qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à l'inhibition médiée par le crizotinib du métabolisme des médicaments qui sont des substrats du CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou du CYP2D6.

Des études *in vitro* ont montré que le crizotinib est un inhibiteur faible de l'UGT1A1 et de l'UGT2B7 (voir rubrique 4.5). Cependant, des études *in vitro* ont indiqué qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à l'inhibition médiée par le crizotinib du métabolisme des médicaments qui sont des substrats de l'UGT1A4, UGT1A6 ou UGT1A9.

Des études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains ont indiqué qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à une induction médiée par le crizotinib du métabolisme des médicaments qui sont des substrats du CYP1A2.

Élimination

Après l'administration de doses uniques de crizotinib chez l'homme, la demi-vie plasmatique terminale apparente du crizotinib était de 42 heures.

Après l'administration à des sujets sains d'une dose unique de 250 mg de crizotinib radiomarké, 63 % et 22 % de la dose administrée ont été retrouvés respectivement dans les fèces et dans les urines. Le crizotinib sous forme inchangée représentait environ 53 % et 2,3 % de la dose administrée retrouvée respectivement dans les fèces et dans les urines.

Administration concomitante avec des médicaments qui sont des substrats des transporteurs

In vitro, le crizotinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). Par conséquent, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante et qui sont des substrats de la P-gp (voir rubrique 4.5).

In vitro, le crizotinib est un inhibiteur de l'OCT1 et de l'OCT2. Par conséquent, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante et qui sont des substrats de l'OCT1 ou de l'OCT2 (voir rubrique 4.5).

In vitro, à des concentrations cliniquement significatives, le crizotinib n'a pas inhibé les protéines de transport hépatiques humaines, les polypeptides de transport des anions organiques (OATP) 1B1 et OATP1B3 qui participent à la capture du médicament au niveau hépatique, ni les protéines de transport rénales, les transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 et OAT3 qui participent à la capture du médicament au niveau rénal. Il est donc peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à l'inhibition médiée par le crizotinib de la capture hépatique ou rénale des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

Effet sur d'autres protéines de transport

In vitro, le crizotinib n'est pas un inhibiteur de la BSEP à des concentrations cliniquement significatives.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Atteinte hépatique

Le crizotinib est largement métabolisé par le foie. Les patients présentant une atteinte hépatique légère (soit ASAT > LSN et bilirubine totale ≤ LSN soit toute valeur d'ASAT et bilirubine totale > LSN mais ≤ 1,5 × LSN), modérée (toute valeur d'ASAT et bilirubine totale > 1,5 × LSN et ≤ 3 × LSN), ou sévère (toute valeur d'ASAT et bilirubine totale > 3 × LSN) ou une fonction hépatique normale (ASAT et bilirubine totale ≤ LSN), qui étaient des témoins appariés pour une atteinte hépatique légère ou modérée, ont été inclus dans une étude clinique en ouvert, non randomisée (Étude 1012), d'après la classification du NCI.

Suite à l'administration du crizotinib 250 mg deux fois par jour, les patients qui présentaient une atteinte hépatique légère (N = 10) ont présenté une exposition systémique au crizotinib à l'état d'équilibre similaire aux patients présentant une fonction hépatique normale (N = 8), avec des rapports des moyennes géométriques pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps comme exposition quotidienne à l'état d'équilibre (ASC_{quotidienne}) et la C_{max} de 91,1 % et 91,2 %, respectivement. Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique légère.

Suite à l'administration de 200 mg de crizotinib deux fois par jour, les patients qui présentaient une atteinte hépatique modérée (N = 8) ont présenté une exposition systémique au crizotinib supérieure à celle des patients présentant une fonction hépatique normale (N = 9) au même niveau de dose, avec des rapports des moyennes géométriques pour l'ASC_{quotidienne} et la C_{max} de 150 % et de 144 %, respectivement. Cependant, l'exposition systémique au crizotinib chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée à la dose de 200 mg deux fois par jour a été comparable à celle observée chez les patients présentant une fonction hépatique normale à la dose de 250 mg deux fois par jour, avec des rapports des moyennes géométriques pour l'ASC_{quotidienne} et la C_{max} de 114 % et de 109 %, respectivement.

Les paramètres d'exposition systémique au crizotinib ASC_{quotidienne} et C_{max} chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (N = 6) recevant une dose de crizotinib de 250 mg une fois par jour ont été d'environ 64,7 % et 72,6 %, respectivement, par rapport à ceux des patients présentant une fonction hépatique normale et recevant une dose de 250 mg deux fois par jour.

Un ajustement de la posologie du crizotinib est recommandé en cas d'administration du crizotinib à des patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

Les études 1001 et 1005 à bras unique ont inclus des patients présentant une insuffisance rénale légère ($60 \leq Cl_{cr} < 90$ ml/min) ou modérée ($30 \leq Cl_{cr} < 60$ ml/min). L'effet de la fonction rénale, mesurée par la Cl_{cr} à l'inclusion, sur les concentrations minimales de crizotinib observées à l'état d'équilibre (C_{minss}) a été évalué. Dans l'étude 1001, les moyennes géométriques ajustées de la C_{minss} plasmatique chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 35) ou modérée (N = 8) étaient supérieures de 5,1 % et de 11 % respectivement à celles relevées chez les patients ayant une fonction rénale normale. Dans l'étude 1005, les moyennes géométriques ajustées de la C_{minss} du crizotinib dans les groupes présentant une insuffisance rénale légère (N = 191) ou modérée (N = 65) étaient supérieures de 9,1 % et de 15 % respectivement à celles relevées chez les patients ayant une fonction rénale normale. En outre, l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études 1001, 1005 et 1007 a indiqué que la Cl_{cr} n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du crizotinib. Du fait de la faible augmentation de l'exposition au crizotinib (5-15 %), aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Après administration d'une dose unique de 250 mg chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse, l' AUC_{inf} et la C_{max} du crizotinib ont été augmentées de 79 % et 34 %, respectivement, en comparaison à celles des sujets présentant une fonction rénale normale. Un ajustement de la posologie du crizotinib est recommandé lors de l'administration du crizotinib chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique pour les patients atteints de tout type de cancer

L'analyse pharmacocinétique de population des études 0912 et 1013 a montré qu'à la même dose en mg, les patients pédiatriques ayant un poids corporel plus élevé présentaient une exposition plus faible au crizotinib, ce qui justifie l'utilisation d'une posologie basée sur la SC (voir sections 4.2 et 5.1). À un schéma posologique de 280 mg/m² deux fois par jour (environ 2 fois la dose adulte recommandée), la concentration de crizotinib avant dose (C_{min}) observée à l'état d'équilibre est similaire, quels que soient les quartiles de poids corporel. Le C_{min} moyen observé à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques à 280 mg/m² deux fois par jour est de 482 ng/mL.

Âge

Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études 1001, 1005 et 1007, l'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du crizotinib (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Poids et Sexe

Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études 1001, 1005 et 1007, le poids et le sexe n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du crizotinib.

Origine ethnique

D'après l'analyse pharmacocinétique de population menée sur les données des études 1001, 1005 et 1007, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps prévue à l'état d'équilibre (AUC_{ss}) (IC à 95%) des patients asiatiques (N = 523) était 23 % à 37 % supérieure à celle des patients non asiatiques (N = 691).

Au cours des études conduites chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé (N = 1 669), les effets indésirables suivants étaient rapportés avec une différence absolue de $\geq 10\%$ chez les patients asiatiques (N = 753) par rapport aux patients non asiatiques (N = 916) : augmentation du taux des transaminases, diminution de l'appétit, neutropénie et leucopénie. Aucun effet indésirable n'a été rapporté avec une différence absolue $\geq 15\%$.

Patients âgés

Les données sont limitées dans ce sous-groupe de patients (voir rubriques 4.2 et 5.1). Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études 1001, 1005 et 1007, l'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du crizotinib.

Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT du crizotinib a été évalué chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif qui ont reçu 250 mg de crizotinib deux fois par jour. Des ECG réalisés en série de trois répétitions ont été obtenus après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre afin d'évaluer l'effet du crizotinib sur les intervalles QT. Chez 34 des 1 619 patients (2,1 %) ayant fait l'objet d'une évaluation par ECG lors d'au moins une visite de suivi, le QTcF était ≥ 500 msec et 79 des 1 585 patients (5,0 %) ayant fait l'objet d'une évaluation par ECG à l'inclusion et lors d'au moins une visite de suivi présentaient une augmentation du QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale, d'après la lecture automatisée de l'ECG (voir rubrique 4.4).

Une sous-étude portant sur les ECG, dans laquelle des mesures ECG étaient réalisées manuellement en aveugle, a été menée chez 52 patients présentant un CPNPC ALK-positif et recevant 250 mg de crizotinib deux fois par jour. On a observé une augmentation de l'intervalle QTcF ≥ 30 à < 60 msec par rapport à la valeur initiale chez 11 patients (21 %) et une augmentation de l'intervalle QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale chez un patient (2 %). Aucun patient ne présentait un intervalle maximum QTcF ≥ 480 msec. L'analyse de tendance centralisée a indiqué que toutes les limites supérieures de l'IC à 90 % pour la variation moyenne des MC de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale étaient < 20 msec à tous les temps de mesure du Jour 1 du Cycle 2. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique semble indiquer une relation entre la concentration plasmatique de crizotinib et le QTc. De plus, il est apparu que le ralentissement de la fréquence cardiaque était associé à l'augmentation des concentrations plasmatiques de crizotinib (voir rubrique

4.4) ; la diminution moyenne maximale étant de 17,8 battements par minute (bpm) après 8 heures au Jour 1 du Cycle 2.

5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours d'études de toxicité de doses répétées chez le rat et le chien allant jusqu'à 3 mois, les effets principaux sur les organes cibles ont concerné le système gastro-intestinal (vomissements, modifications fécales, congestion), hématopoïétique (hypocellularité de la moelle osseuse), cardiovasculaire (inhibiteur calcique de type mixte, diminution de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine, augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, allongement des intervalles QRS et PR et diminution de la contractilité du myocarde) ou reproducteur (dégénérescence des spermatocytes pachytènes testiculaires, nécrose monocellulaire des follicules ovariens). Les doses sans effet nocif observé (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) pour ces observations ont été soit sous-thérapeutiques soit jusqu'à 2,6 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC. D'autres observations ont révélé un effet sur le foie (augmentation des transaminases hépatiques) et sur la fonction rétinienne, et un risque de phospholipidose dans plusieurs organes, sans toxicités corrélatives.

Le crizotinib n'a pas été mutagène *in vitro* dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames). Le crizotinib a été aneugène dans un test *in vitro* sur micronoyau sur des cellules d'ovaire de hamster chinois et dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique réalisé sur des lymphocytes humains. De petites augmentations des aberrations chromosomiques structurales ont été observées dans les lymphocytes humains à des concentrations cytotoxiques. La NOAEL pour l'aneugénicité a été environ 1,8 fois supérieure à l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le crizotinib.

Aucune étude spécifique n'a été conduite avec le crizotinib chez l'animal pour évaluer son effet sur la fertilité ; cependant, on estime que le crizotinib peut affecter la fonction reproductrice et la fertilité chez l'homme au vu des résultats obtenus lors des études de toxicité de doses répétées chez le rat. Les résultats observés sur l'appareil reproducteur mâle ont inclus une dégénérescence des spermatocytes pachytènes testiculaires chez les rats ayant reçu ≥ 50 mg/kg/jour pendant 28 jours (environ 1,1 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC). Les résultats observés sur l'appareil reproducteur femelle ont inclus une nécrose monocellulaire des follicules ovariens chez une rate ayant reçu 500 mg/kg/jour pendant 3 jours.

Le crizotinib ne s'est pas avéré tératogène chez les rates ni chez les lapines gravides. La perte post-implantation a été plus élevée à des doses ≥ 50 mg/kg/jour (environ 0,4 fois l'AUC à la dose recommandée chez l'homme) chez le rat, et une diminution du poids corporel fœtal a été considérée comme un effet secondaire chez le rat et le lapin à 200 et 60 mg/kg/jour respectivement (environ 1,2 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC).

Une diminution de la formation osseuse dans les os longs en croissance a été observée chez des rats juvéniles à la dose de 150 mg/kg/jour après une administration quotidienne pendant 28 jours (environ 3,3 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC). D'autres toxicités potentiellement préoccupantes pour les patients pédiatriques n'ont pas été évaluées chez les animaux juvéniles.

Les résultats d'une étude de phototoxicité *in vitro* ont démontré que le crizotinib pourrait avoir un potentiel phototoxique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Silice colloïdale anhydre

Cellulose microcristalline

Phosphate de calcium dibasique anhydre

Carboxyméthylamidon sodique (Type A)

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Encre d'impression
Gomme laque
Propylèneglycol
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/Aluminium) contenant 10 gélules.

Chaque boîte contient 60 gélules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

PFIZER

23-25 AVENUE DU DR LANNELONGUE
75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 589 022 2 2 : boîte de 6 plaquettes contenant 10 gélules

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

Date de première autorisation: 08 octobre 2020

Date de dernier renouvellement: 30 juin 2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie et médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XALKORI 250 mg gélule

Crizotinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

crizotinib..... 250 mg
Pour une gélule

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contenu de la gélule

Silice colloïdale anhydre, Cellulose microcristalline, Phosphate de calcium dibasique anhydre, Carboxyméthylamidon sodique (Type A), Stéarate de magnésium,

Enveloppe de la gélule

Gélatine, Dioxyde de titane (E171), Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

Gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Boîte de 60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

PFIZER
23-25 AVENUE DU DR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant

PFIZER
23-25 AVENUE DU DR LANNELONGUE
75014 PARIS

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : 34009 589 022 2 2

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie et médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

<Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.>

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XALKORI 250 mg gélules

crizotinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

PFIZER (logo)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

XALKORI 200 mg gélules

XALKORI 250 mg gélules

Crizotinib

Encadré

- Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, le titulaire de l'autorité parentale doit lire attentivement cette notice. Les mots « vous » et « votre » sont utilisés pour désigner à la fois le patient adulte et l'aidant du patient mineur.
- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- Vous trouverez deux notices disponibles associées à ce médicament :
 - une notice dans le cadre de l'autorisation initiale qui concerne une autre indication que la vôtre (à l'intérieur de la boîte) et
 - une notice AAP, ci-dessous, spécifique à votre situation (jointe à la boîte).
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalament-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Que contient cette notice ?

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

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

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : Agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéines kinases - L01ED01.

XALKORI est un médicament anticancéreux contenant la substance active crizotinib, utilisé pour traiter les enfants à partir de 6 ans et les jeunes adultes atteints d'un type de cancer du sang appelé lymphome T anaplasique à grandes cellules, présentant un réarrangement spécifique ou un défaut du gène appelé anaplastic lymphoma kinase (ALK) à partir de la 2^{ème} ligne de traitement.

XALKORI peut vous être prescrit si le (ou les) traitement(s) précédent(s) n'a (ont) pas arrêté la progression de votre maladie. Vous devez recevoir ce médicament que sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Si vous avez des questions sur la façon dont XALKORI agit ou si vous souhaitez savoir pourquoi ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

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

Ne prenez jamais XALKORI :

- si vous êtes allergique au crizotinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre XALKORI.

- Si vous avez des problèmes de foie modérés ou sévères.
- Si vous avez déjà présenté tout autre problème aux poumons. Certains problèmes pulmonaires peuvent s'aggraver au cours du traitement par XALKORI, car XALKORI peut provoquer une inflammation des poumons pendant le traitement. Leurs symptômes peuvent être similaires à ceux d'un cancer du poumon. Parlez-en immédiatement à votre médecin, en cas d'apparition de nouveaux symptômes ou d'aggravation des symptômes existants, notamment une difficulté à respirer, un essoufflement, une toux avec ou sans mucus, ou une fièvre.
- Si on vous a indiqué que vous aviez une anomalie du rythme cardiaque appelée « intervalle QT allongé » après avoir passé un électrocardiogramme (ECG).
- Si votre rythme cardiaque est ralenti.
- Si vous avez déjà eu des problèmes à l'estomac ou à l'intestin, tels que des trous (perforations), si vous avez une maladie provoquant une inflammation à l'intérieur de l'abdomen (diverticulite) ou si votre cancer s'est propagé dans votre abdomen (métastases).
- Si vous avez des problèmes visuels (vision d'éclairs de lumière, vision floue et vision double).
- Si vous avez une maladie grave des reins.
- Si vous êtes actuellement traité avec l'un des médicaments listés dans la rubrique « Autres médicaments et XALKORI ».

Si une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin. Adressez-vous à votre médecin immédiatement après avoir pris XALKORI :

- Si vous avez de fortes douleurs à l'estomac ou à l'abdomen, de la fièvre, des frissons, un essoufflement, une accélération des battements du cœur, une perte de la vision partielle ou totale (d'un ou des deux yeux) ou une modification du transit intestinal.

Enfants et adolescents

XALKORI est autorisé dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce dans une indication pédiatrique. Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 6 ans atteints d'un LAGC ALK-positif. Les enfants et les adolescents doivent être évalués pour leur capacité à avaler des gélules intactes avant de prescrire XALKORI. XALKORI doit être administré aux enfants et aux adolescents sous la surveillance d'un adulte.

Autres médicaments et XALKORI

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

En particulier, les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables avec XALKORI :

- La clarithromycine, la tétracycline, l'érythromycine, antibiotiques utilisés pour traiter des infections bactériennes.
- Le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, utilisés pour traiter des infections fongiques.
- L'atazanavir, le ritonavir, le cobicistat, utilisés pour traiter les infections à VIH/SIDA.

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de XALKORI :

- La phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital, antiépileptiques utilisés pour traiter les convulsions ou les crises épileptiques.
- La rifabutine, la rifampicine, utilisées pour traiter la tuberculose.
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), produit à base de plante utilisé pour traiter la dépression.

XALKORI peut augmenter les effets indésirables associés aux médicaments suivants :

- L'alfentanil et autres opiacés à courte durée d'action tels que le fentanyl (analgésiques utilisés en chirurgie).

- La quinidine, la digoxine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide, le vérapamil, le diltiazem, utilisés pour traiter les problèmes cardiaques.
- Les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, appelés bêta-bloquants, tels que l'aténolol, le propranolol, le labétolol.
- Le pimozide, utilisé pour traiter les maladies mentales.
- La metformine, utilisée pour traiter le diabète.
- Le procainamide, utilisé pour traiter les arythmies cardiaques.
- Le cisapride, utilisé pour les problèmes d'estomac.
- La ciclosporine, le sirolimus et le tacrolimus, utilisés pour les greffes.
- Les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par ex. l'ergotamine, la dihydroergotamine), utilisés pour traiter la migraine.
- Le dabigatran, anticoagulant utilisé pour ralentir la coagulation de votre sang.
- La colchicine, utilisée pour traiter la goutte.
- La pravastatine, utilisée pour réduire le taux de cholestérol.
- La clonidine, la guanfacine, utilisées pour traiter l'hypertension.
- La méfloquine, utilisée en prévention du paludisme.
- La pilocarpine, utilisée pour traiter le glaucome (maladie grave de l'œil).
- Les anticholinestérases, utilisés pour restaurer la fonction musculaire.
- Les neuroleptiques, utilisés pour traiter les maladies mentales.
- La moxifloxacine, utilisée pour traiter les infections bactériennes.
- La méthadone, utilisée pour traiter la douleur et la dépendance aux opiacés.
- Le bupropion, utilisé pour traiter la dépression et la dépendance au tabac.
- L'éfavirenz, le raltégravir, utilisés pour traiter l'infection par le VIH.
- L'irinotécan, un médicament de chimiothérapie utilisé pour traiter le cancer du côlon et du rectum.
- La morphine, utilisée pour traiter la douleur aiguë et cancéreuse.
- La naloxone, utilisée pour traiter la dépendance aux médicaments opiacés et son sevrage.

Ces médicaments *doivent être évités* pendant toute la durée de votre traitement par XALKORI.

Contraceptifs oraux

Si vous prenez XALKORI alors que vous utilisez des contraceptifs oraux, les contraceptifs oraux peuvent être inefficaces.

Protection solaire

Évitez de vous exposer de façon prolongée au soleil. XALKORI peut rendre votre peau sensible au soleil (photosensibilité) et vous pouvez prendre des coups de soleil plus facilement. Vous devez porter des vêtements de protection et/ou utiliser un écran solaire couvrant votre peau pour vous protéger des coups de soleil si vous devez être exposé(e) au soleil pendant le traitement par XALKORI.

XALKORI avec des aliments et boissons

Vous pouvez prendre XALKORI pendant ou en dehors des repas ; cependant, vous devez éviter de boire du jus de pamplemousse ou de manger du pamplemousse pendant votre traitement par XALKORI car ils peuvent modifier la quantité de XALKORI dans votre corps.

Grossesse et allaitement

Il est recommandé aux femmes d'éviter de tomber enceintes et aux hommes de ne pas concevoir d'enfants pendant leur traitement avec XALKORI car ce médicament pourrait être nocif pour le bébé. S'il existe une possibilité que la personne prenant ce médicament tombe enceinte ou conçoive un enfant, elle devra utiliser une méthode de contraception adéquate tout au long du traitement et pendant au moins 90 jours après la dernière dose car les contraceptifs oraux peuvent être inefficaces pendant le traitement par XALKORI.

N'allaitiez pas pendant votre traitement avec XALKORI. XALKORI pourrait être nocif pour un enfant allaité.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Soyez très prudent(e) en conduisant des véhicules ou en utilisant des machines car les patients prenant XALKORI peuvent ressentir des troubles de la vision, des sensations de vertiges et de la fatigue.

XALKORI contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule de 200 mg ou 250 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT PRENDRE XALKORI ?

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

- La dose recommandée pour les enfants et les adolescents atteints de LAGC ALK-positif ou de TMI ALK-positif est de 280 mg/m² par voie orale deux fois par jour. La dose recommandée sera calculée par le médecin de l'enfant et dépend de la surface corporelle de l'enfant (SC). La dose quotidienne maximale chez les enfants et les adolescents ne doit pas dépasser 1000 mg. XALKORI doit être administré sous la surveillance d'un adulte.
- Pour les jeunes adultes, la dose recommandée est d'une gélule à 250 mg prise par voie orale deux fois par jour (quantité totale 500 mg).
- Si votre médecin vous indique de prendre votre médicament 2 fois par jour, prenez une (les) gélule(s) le matin et une (les) gélule(s) le soir.
- Prenez les gélules environ à la même heure chaque jour.
- Vous pouvez prendre les gélules pendant ou en dehors d'un repas, évitez toujours le pamplemousse.
- Avalez les gélules entières et ne pas les écraser, ni les dissoudre ou les ouvrir.

Si nécessaire, votre médecin pourra décider de réduire la dose. Votre médecin pourra décider d'arrêter définitivement votre traitement si vous ne pouvez pas tolérer XALKORI.

Si vous avez pris plus de XALKORI que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de gélules par accident, parlez-en immédiatement à votre médecin ou pharmacien. Il est possible qu'une assistance médicale soit nécessaire.

Si vous oubliez de prendre XALKORI

Ce que vous devez faire si vous oubliez de prendre une gélule dépend du temps restant avant votre prochaine dose.

- Si votre prochaine dose est dans **6 heures ou plus**, prenez la gélule oubliée dès que vous y pensez. Prenez ensuite la gélule suivante à l'heure habituelle.
- Si votre prochaine dose est dans **moins de 6 heures**, ne prenez pas la gélule oubliée.
- Prenez la gélule suivante à l'heure habituelle.

Signalez la dose oubliée à votre médecin lors de la consultation suivante.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la gélule que vous avez oublié de prendre.

En cas de vomissement après la prise de XALKORI, ne reprenez pas de dose supplémentaire mais prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre XALKORI

Il est important de prendre XALKORI tous les jours, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. Si vous n'êtes pas en mesure de respecter la prise du médicament tel que votre médecin vous l'a prescrit ou si vous pensez ne plus en avoir besoin, contactez votre médecin immédiatement.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Vous devez immédiatement contacter votre médecin si vous présentez n'importe lequel des effets indésirables graves suivants (voir également la rubrique 2 : « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre XALKORI ? ») :

- **Atteinte hépatique**
Avertissez immédiatement votre médecin si vous vous sentez plus fatigué(e) que d'habitude, si votre peau et le blanc de vos yeux deviennent jaunes, si vos urines deviennent foncées ou marron (couleur du thé), si vous avez des nausées, des vomissements ou une diminution de l'appétit, si vous avez des douleurs du côté droit de votre estomac, si vous avez des démangeaisons ou si vous avez des bleus plus facilement que d'habitude. Votre médecin pourra vous faire des tests sanguins pour vérifier votre fonction hépatique, et si les résultats sont anormaux, votre médecin pourra décider de diminuer la dose de XALKORI ou d'arrêter votre traitement.
- **Inflammation des poumons**
Avertissez immédiatement votre médecin si vous ressentez de la difficulté à respirer, en particulier en cas d'association avec de la toux ou de la fièvre.
- **Réduction du nombre de globules blancs dans le sang (incluant les neutrophiles)**
Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez de la fièvre ou une infection. Votre médecin pourra vous faire des tests sanguins et si les résultats sont anormaux, votre médecin pourra décider de diminuer la dose de XALKORI.
- **Étourdissement, évanouissement ou douleur à la poitrine**
Avertissez immédiatement votre médecin si vous ressentez ces symptômes qui pourraient être les signes d'une modification de l'activité électrique (visible à l'électrocardiogramme) ou d'un rythme anormal du cœur. Votre médecin pourra pratiquer des électrocardiogrammes pour contrôler l'absence de problèmes avec votre cœur pendant votre traitement par XALKORI.
- **Perte de la vision partielle ou totale dans un ou les deux yeux**
Avertissez immédiatement votre médecin de tout problème de vision, de perte de la vision ou de tout changement de votre vue comme une difficulté à voir d'un œil ou des deux yeux. Votre médecin pourrait suspendre ou arrêter définitivement le traitement par XALKORI et vous adresser à un ophtalmologue.
Votre médecin peut vous adresser à un ophtalmologiste avant de commencer le traitement par XALKORI, et dans le mois qui suit le début du traitement par XALKORI, pour vérifier si vous avez des problèmes de vision. Vous devez passer un examen des yeux tous les 3 mois pendant le traitement par XALKORI et plus souvent en cas de nouveaux problèmes de vision.
- **Problèmes sévères de l'estomac et de l'intestin (gastro-intestinaux) chez les enfants et les adolescents atteints de LAGC ALK-positif**
XALKORI peut provoquer des diarrhées, des nausées ou des vomissements sévères. Prévenez immédiatement votre médecin si des problèmes de déglutition, des vomissements ou des diarrhées apparaissent pendant le traitement par XALKORI. Votre médecin peut vous donner des médicaments, si nécessaire, pour prévenir ou traiter la diarrhée, les nausées et les vomissements. Votre médecin peut vous recommander de boire plus de liquides ou vous prescrire des suppléments d'électrolytes ou d'autres types de soutien nutritionnel si des symptômes graves apparaissent.

Les autres effets indésirables observés chez les adultes atteints de CPNPC avec XALKORI peuvent inclure :

Les mêmes effets indésirables chez les patients adultes doivent être pris en compte pour les patients pédiatriques.

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'une personne sur 10)

- Effets visuels (éclairs de lumière, vision floue ou vision double ; ces effets apparaissent souvent peu après le début du traitement par XALKORI).
- Problèmes d'estomac, incluant vomissements, diarrhée, nausées.
- Œdème (excès de liquide dans les tissus corporels provoquant un gonflement des mains et des pieds).
- Constipation.
- Anomalies des tests sanguins hépatiques.
- Diminution de l'appétit.
- Fatigue.
- Étourdissements.
- Neuropathie (sensation d'engourdissement ou de picotement dans les articulations ou les extrémités).
- Altération du goût.
- Douleur abdominale.
- Réduction du nombre de globules rouges sanguins (anémie).
- Éruption cutanée.

- Ralentissement du rythme cardiaque.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter 1 à 10 personnes sur 100)

- Indigestion.
- Augmentation de la créatininémie (taux de créatinine dans le sang, pouvant indiquer que les reins ne fonctionnent pas correctement).
- Hausse du taux d'enzyme phosphatase alcaline dans le sang (indicateur de lésion ou de dysfonctionnement d'un organe, en particulier du foie, du pancréas, des os, de la thyroïde ou de la vésicule biliaire).
- Hypophosphatémie (taux de phosphate faible, pouvant provoquer une confusion mentale ou une faiblesse musculaire).
- Poches de liquide dans les reins (kystes rénaux).
- Évanouissements.
- Inflammation de l'œsophage.
- Diminution du taux de testostérone, une hormone masculine.
- Insuffisance cardiaque.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter 1 à 10 personnes sur 1000)

- Trou (perforation) dans l'estomac ou l'intestin.
- Sensibilité à la lumière du soleil (photosensibilité).
- Augmentation des taux sanguins de tests visant à vérifier la présence de lésions musculaires (taux élevés de créatine phosphokinase).

Les autres effets secondaires de XALKORI chez les enfants et les adolescents atteints de LAGC ALK-positif peuvent inclure :

Des effets secondaires très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10).

- Anomalies dans les tests sanguins du foie.
- Effets visuels (voir des flashes lumineux, une vision floue ou une vision double).
- Douleurs abdominales.
- Augmentation du taux sanguin de créatinine (peut indiquer que les reins ne fonctionnent pas correctement).
- Anémie (diminution du nombre de globules rouges sanguins).
- Faible numération plaquettaire des tests sanguins (peut augmenter le risque de saignement et d'ecchymoses).
- Fatigue.
- Diminution de l'appétit.
- Constipation.
- Œdème (excès de liquide dans les tissus corporels, provoquant un gonflement des mains et des pieds).
- Augmentation du taux de l'enzyme phosphatase alcaline dans le sang (indicateur d'un dysfonctionnement ou d'une lésion d'un organe, en particulier le foie, le pancréas, les os, la glande thyroïde ou la vésicule biliaire).
- Neuropathie (sensation d'engourdissement ou de picotement dans les articulations ou les extrémités).
- Étourdissements.
- Indigestion.
- Altération du sens du goût.

Effets secondaires fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Eruption cutanée.
- Inflammation de l'œsophage (tube de déglutition).

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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : 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 XALKORI ?

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

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

Pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas un emballage qui est endommagé ou montre des signes de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient XALKORI

- La substance active est :
crizotinib 200 mg
pour une gélule de XALKORI 200 mg, gélules
crizotinib 250 mg
pour une gélule de XALKORI 250 mg, gélules
- Les autres composants sont (voir également rubrique 2 « XALKORI contient du sodium ») :
 - Contenu de la gélule* : silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, carboxyméthylamidon sodique (Type A), stéarate de magnésium.
 - Enveloppe de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer rouge (E172).
 - Encre d'impression* : gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172).

Qu'est-ce que XALKORI et contenu de l'emballage extérieur

XALKORI 200 mg se présente sous forme de gélules composées d'une coiffe rose et d'un corps blanc ; « Pfizer » est imprimé à l'encre noire sur la coiffe et « CRZ 200 » sur le corps.

XALKORI 250 mg se présente sous forme de gélules composées d'une coiffe et d'un corps roses ; « Pfizer » est imprimé à l'encre noire sur la coiffe et « CRZ 250 » sur le corps.

Il est disponible en plaquettes de 60 gélules.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

PFIZER

23-25 AVENUE DU DR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

PFIZER

23-25 AVENUE DU DR LANNELONGUE
75014 PARIS

Fabricant

PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH
BETRIEBSSTÄTTE FREIBURG
MOOSWALDALLEE 1
79090 FREIBURG
ALLEMAGNE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>